

# **Nachbargruppeneffekte bei Carbonylverbindungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
im Fachbereich Pharmazie  
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von  
WERNER JÄKEL  
aus Hannoversch-Münden**

**Berlin 1977**







# **Nachbargruppeneffekte bei Carbonylverbindungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
im Fachbereich Pharmazie  
der Freien Universität Berlin**



**vorgelegt von  
WERNER JÄKEL  
aus Hannoversch-Münden**

**Berlin 1977**

# Nachbargruppenaffekte bei Carbonylverbindungen

Institut für Organische Chemie  
an der Universität zu Köln  
am 4. April 1977  
Vorlesung über Carbonylverbindungen



Vorgelegt von  
WERNER JAKEL  
an der Universität zu Köln

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 4.4.1977

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin.

Herrn Prof. Dr. Möhrle danke ich für die stets gewährte Unterstützung und vielseitige Förderung der Arbeit.



## Inhaltsverzeichnis

Seite

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| Einleitung und Problemstellung           | 1   |
| Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von   |     |
| $\gamma$ -Aminoketonen                   | 2   |
| Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von   |     |
| $\beta$ -Aminoketonen                    | 27  |
| Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung eines |     |
| $\alpha$ -Aminoketons                    | 38  |
| Die Reaktion von Cotarnin mit 6-Nitro-   |     |
| piperonal                                | 40  |
| Zusammenfassung                          | 75  |
| Beschreibung der Versuche                | 79  |
| Literaturverzeichnis                     | 124 |



## Einleitung und Problemstellung

Im Rahmen der Untersuchungen über die Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung tertiärer Amine, die in geeigneter Stellung eine nucleophile Funktion als Nachbargruppe aufweisen, fanden Möhrle und Mitarbeiter, daß Aminoalkohole<sup>1)</sup>, Aminophenole<sup>2)</sup>, Aminoxime<sup>3)</sup> und primär/tertiäre Diamine<sup>4)</sup> eine intramolekulare Mannich-Reaktion eingehen können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, festzustellen, ob und unter welchen Bedingungen CH-acide Nachbargruppen in entsprechender Weise reagieren können. Aus der Vielzahl der acidifizierenden Teilstrukturen wurden Verbindungen mit einer Carbonylfunktion und damit insgesamt Aminoketone als Modellssubstanzen ausgewählt. Dabei interessierte insbesondere, welchen Einfluß der Abstand der Ketogruppe vom tertiären Stickstoff auf den Verlauf der Dehydrierung ausübt.

Im Zusammenhang mit diesem Problemkreis sollte auch die Struktur einer Verbindung überprüft werden, die in der Literatur als Mannichbase beschrieben wurde unter der ungewöhnlichen Annahme, ein aromatischer Nitroaldehyd könne auch als CH-acide Komponente fungieren<sup>5)</sup>.

- 
- 1) H. Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966) u. frühere Mitteilungen
  - 2) H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971)
  - 3) H. Möhrle und R. Engelsing, Chem.Ber. 106, 1172 (1973)
  - 4) H. Möhrle und S. Mayer, Arch.Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)
  - 5) G.M. Robinson und R. Robinson, J.Chem.Soc. 105, 1456 (1914) und 125, 840 (1924)

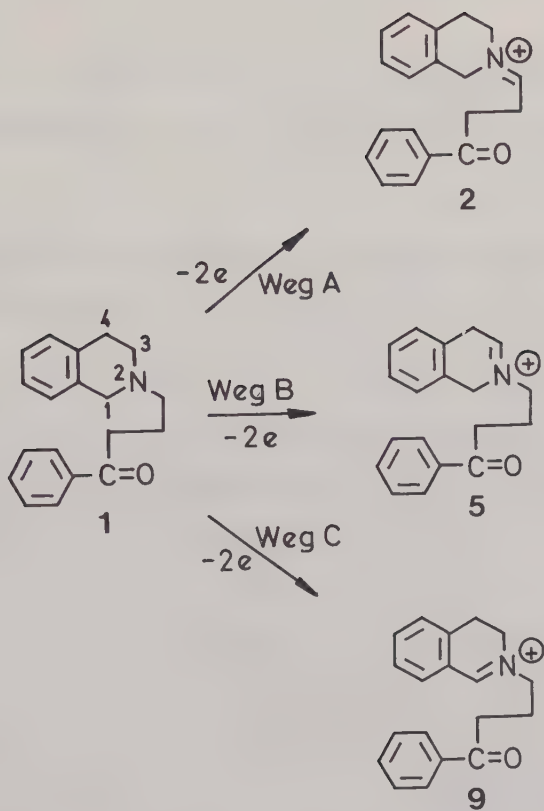
Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung  
von  $\gamma$ -Aminoketonen

Bei der Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung tertiärer Amine erfolgt ein Zweielektronenentzug unter Ausbildung eines Imoniumions, wobei ein Wasserstoff in Nachbarstellung zum Stickstoff als Proton entfernt wird. Anschließend kann dort die Nachbargruppe nucleophil angreifen.

Diese intramolekulare Mannich-Reaktion wird immer dann bevorzugt ablaufen, wenn die Cyclisierung zu möglichst spannungsfreien Systemen, z.B. Fünf- oder Sechsringen führt.

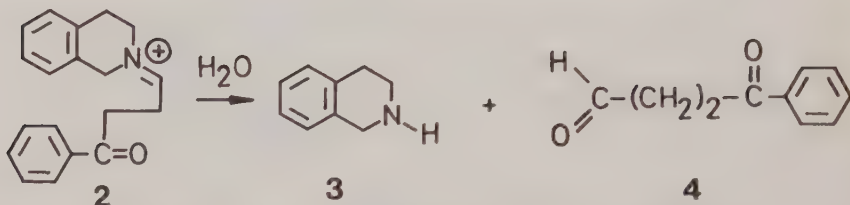
Die Voraussetzung dafür ist, daß sich die Nachbargruppe an geeigneter Stelle im Molekül befindet.

Das ist im  $\gamma$ -Aminoketon 1 der Fall.



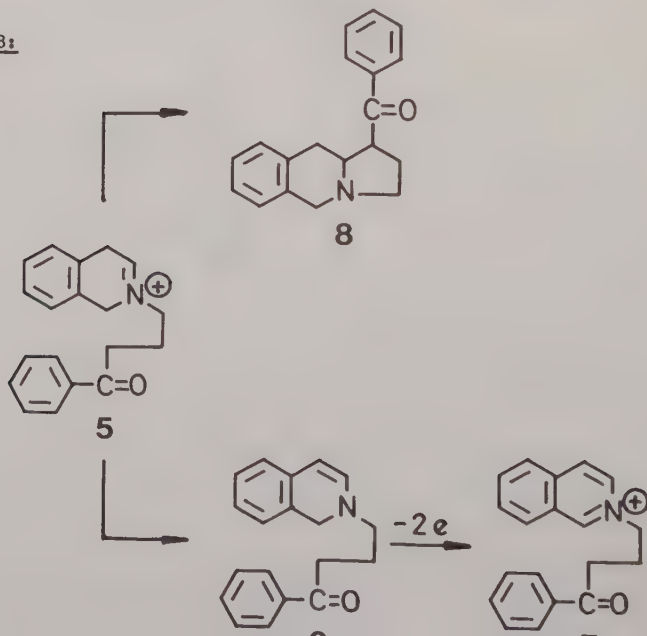
Der Dehydrierungsverlauf bei **1** ist grundsätzlich in drei Richtungen möglich.

Weg A:



Bei dieser Umsetzung erfolgt die Einführung der Doppelbindung in die Seitenkette. Eine Stabilisierung des Imoniumions durch cyclisierende Nachbargruppenbeteiligung im Sinne einer intramolekularen Mannich-Reaktion ist in diesem Fall nicht möglich, vielmehr wird unter den Reaktionsbedingungen eine Hydrolyse zu sekundärem Amin und 4-Ketoaldehyd erwartet.

Weg B:



Die zweite Möglichkeit der Dehydrierung ergibt eine Doppelbindung in Richtung zum C-3, und die entstandene Imoniumstruktur der Verbindung **5** wäre Anlaß für eine intramolekulare Reaktion der Nachbargruppe zum Indolizidin **8**.

Frühere Untersuchungen von Möhrle<sup>6)</sup> und Knabe<sup>7)</sup> an N-alkylierten Tetrahydroisochinolininen haben auch gezeigt, daß eine C-3-Imonium-Doppelbindung wie in **5** isomerisieren und damit ein 1,2-Dihydroderivat **6** liefern kann. Der Grund dafür ist die energetisch begünstigte Konjugation zum Aromaten. Ist diese Spezies vorhanden, so tritt nach den Untersuchungen von Knabe<sup>7)</sup> sofortige Dehydrierung am C-1 unter Bildung einer Isochinoliniumstruktur ein.

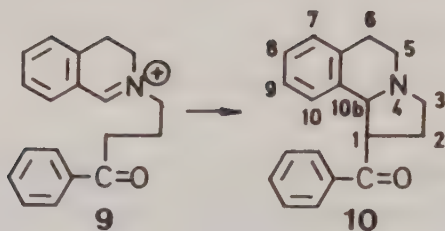
Eine Reaktion der Nachbargruppe in **7** erscheint unwahrscheinlich, weil dadurch der aromatische Zustand des Systems aufgehoben würde.

---

6) H. Möhrle, Arch.Pharm. (Weinheim) 292, 715 (1966)

7) J. Knabe, Arch.Pharm. (Weinheim) 292, 416, 652 (1959)

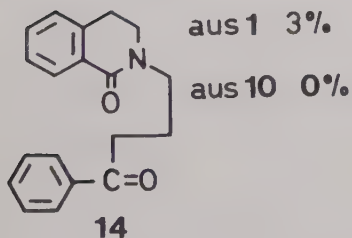
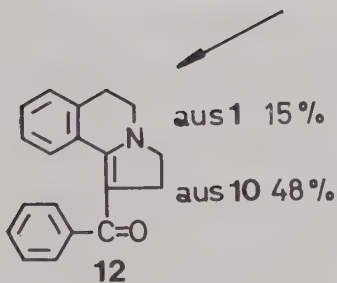
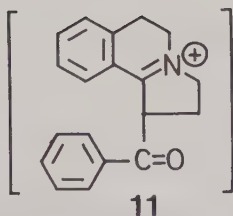
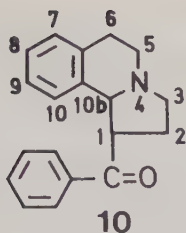
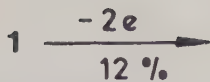
Weg C:



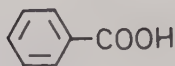
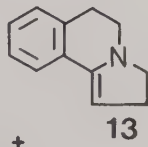
Als dritte Alternative führt die Dehydrierung von **1** in Richtung zum C-1. Es entsteht dabei die 3,4-Dihydroisoquinoliniumverbindung **9**, in der die Doppelbindung fixiert ist.

In diesem Fall sollte ein Nachbargruppeneffekt ebenfalls möglich sein, unter intramolekularer Bildung der Mannichbase **10**.

Die praktische Durchführung der Dehydrierung von **1** mit 8 Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-AcDTA ergab ein Gemisch von vier Substanzen, die durch fraktionierte Extraktion und Säulenchromatographie getrennt wurden.



aus 1 und  
10 32%



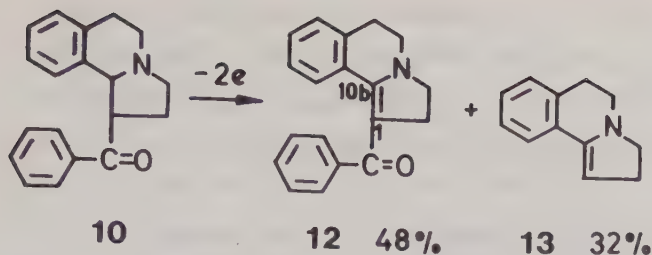
Als Produkt einer einfachen Dehydrierung wurde die Base **10** in 12prozentiger Ausbeute erhalten.

Das Massenspektrum und die Elementarzusammensetzung des Produktes entsprachen dem Verlust von zwei Wasserstoffen gegenüber der Ausgangsverbindung **1**.

Im UV-Spektrum des Salzes in Methanol ( $\lambda_{\text{max}}$  244 nm;  $\log \epsilon = 4,16$ ) zeigte sich, daß der Chromophor von **1** ( $\lambda_{\text{max}}$  241 nm;  $\log \epsilon = 4,12$ ) praktisch erhalten geblieben war.

Einen Beweis für die Konstitution **10** lieferte das NMR-Spektrum der Base in Chloroform.

Das Signal für das Methinproton am C-10b besitzt eine Tieffeldlage bei  $\delta 4,37$  ppm und ist in ein Dublett aufgespalten. Demnach steht nur ein Kopplungspartner, nämlich das H-1 zur Verfügung.



Die zweite isolierte Substanz war das Enaminoketon **12** mit einer Ausbeute von 15%. Die Struktur konnte bewiesen werden im Zusammenhang mit der unabhängigen Dehydrierung der intramolekularen Mannichbase **10**, die bei Einsatz von vier Oxidationsäquivalenten Quecksilber(II)-AcDTA ebenfalls das Produkt **12** in 48prozentiger Ausbeute lieferte.

Im Vergleich zu **10** zeigte der massenspektrometrische Befund und die Elementaranalyse den Verlust von zwei Wasserstoffatomen an. Die gleichzeitig damit entstandene gelbe Farbe der Substanz läßt sich nur mit der Einführung einer Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C-10b und C-1 vereinbaren.

Das Absorptionsmaximum von **12** in Cyclohexan liegt bei 390 nm ( $\log \epsilon = 3,96$ ). In Methanol als Aufnahmemedium tritt noch eine zusätzliche Schulter bei 280 nm auf, was möglicherweise eine partielle Reaktion der Substanz mit dem protischen Lösungsmittel bedeutet.

Das dritte und mit 32% Ausbeute das Hauptprodukt bei der Dehydrierung von **1** war das Enamin **13**, das als Imoniumperchlorat identifiziert wurde. Gleichzeitig konnte Benzoesäure in 45prozentiger Ausbeute nachgewiesen werden.

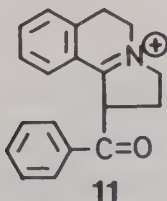
Durch die bathochrome Verschiebung des UV-Maximums in **13** gegenüber der Ausgangssubstanz **1** nach 273 nm ( $\log \epsilon = 4,14$ ) ist die in Konjugation zum Aromaten stehende Imoniumstruktur gesichert. In Übereinstimmung mit dieser Konstitution weist das NMR-Spektrum des Salzes vier aromatische Protonen neben zehn Protonen des Indolizidin-Anteils auf.

In untergeordneter Menge mit einer Ausbeute von 3% konnte als viertes Dehydrierungsprodukt das Lactam **14** als Neutralstoff isoliert werden. Dessen Zuordnung als Derivat des 3,4-Dihydroisochinolons-(1) gelang NMR-spektroskopisch.

Im Resonanzbereich von  $\delta 7,80$  bis  $8,20$  ppm tritt bei **14** anders als bei den Verbindungen **1** und **10** neben den zwei orthoständigen aromatischen Protonen der Benzoylgruppe noch ein drittes Proton auf. Diese Erscheinung ist nur so zu erklären, daß die Carbonylgruppe in 1-Stellung, entsprechend der Lactamstruktur **14**, mit ihrem Anisotropie-Einfluß eine paramagnetische Verschiebung des Protons an C-8 bewirkt.

Bei der Dehydrierung des  $\gamma$ -Aminoketons **1** ist also tatsächlich der Weg C beschritten worden. Anschließend erfolgte die Reaktion der Nachbargruppe unter Ausbildung der intramolekularen Mannichbase **10**. Als Voraussetzung für deren weitere Dehydrierung sind stereoelektronische Bedingungen notwendig, d.h. eine transplanare Anordnung von quecksilberorganischem Rest und dem Wasserstoff am angulären C-10b<sup>8)</sup>.

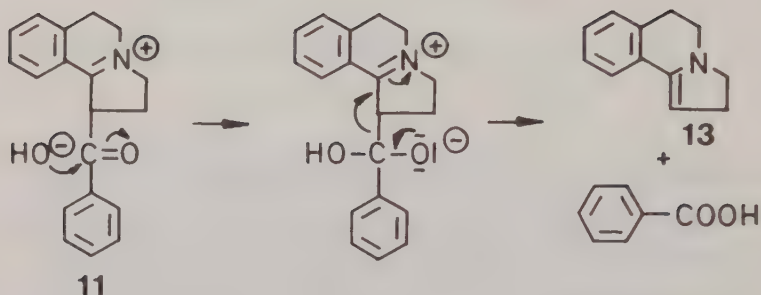
Diese Forderung wird in der Verbindung **10** erfüllt. Sei es, daß **10** bereits mit trans-verknüpften Ringen vorliegt, oder daß eine Spezies mit cis-verknüpften Ringen durch Stickstoff-Inversion in ein trans-Indolizidin - eventuell auch erst bei der Mercurierung - übergehen kann.



Als Dehydrierungsprodukt resultiert die Verbindung **11**, die sich auf verschiedene Weise stabilisieren kann.

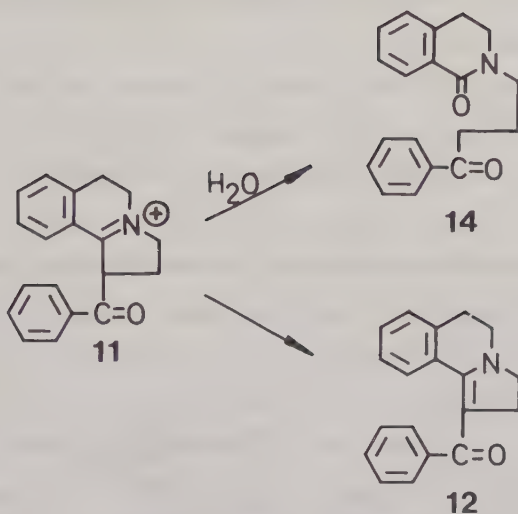
---

8) H. Möhrle und H.-H. Scheltdorf, Tetrahedron 25, 2281 (1969)



Überwiegend tritt bei **11** eine Fragmentierung ein, wie sie in ähnlicher Weise bei der Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung von in 1-Stellung aromatisch substituierten Pyrrolidinen beobachtet wurde<sup>9)</sup>. Durch Solvolyse findet bei der Verbindung **11** die Addition eines Nucleophils am Carbonyl-Kohlenstoff statt. Unter der elektronenziehenden Wirkung des quartären Stickstoffs erfolgt dann eine Bindungsumlagerung, was zur Spaltung in das Enamin **13** und Benzoesäure führt.

9) J. Gerloff, Dissertation Berlin 1975, S. 20



Zum anderen Teil wird **11** zum Lactam **14** hydrolysiert<sup>1), 10)</sup>, oder es stabilisiert sich durch den Übergang zum  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aminoketon **12**.

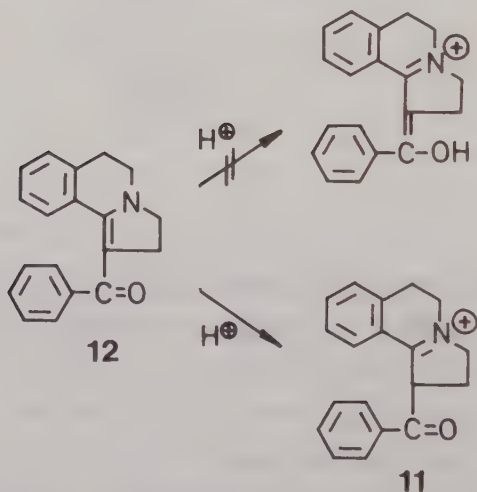
---

10) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 308 (1967)

**12** besitzt trotz seiner Struktur als vinyloges Säureamid deutlich basischen Charakter und es läßt sich davon ein Salz darstellen. Es stellt sich aber die Frage, wo die Protonierung im Molekül erfolgt.

Grundsätzlich können vinyloge Säureamide am N, O oder C protoniert werden, und allgemein geschieht dies am Sauerstoff<sup>11)12)13)</sup>.

In den ersten beiden Fällen wäre nur eine geringfügige hypsochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums zu erwarten<sup>11)</sup>.



11) G.H. Alt und A.J. Speziale, J.Org.Chem. 30, 1407 (1965)

12) H.E. Kramer, Justus Liebigs Ann.Chem. 696, 15 (1966)

13) N.J. Leonard und J.A. Adamcik, J.Am.Chem.Soc. 81, 595 (1959)

Tatsächlich wird aber die orange gefärbte Lösung von **12** durch Zusatz von Säure farblos und an Stelle einer Absorption im sichtbaren Bereich des Lichtes tritt nun ein Maximum bei 282 nm auf, das typisch ist für den Chromophor einer 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung<sup>14)</sup> und damit die Struktur **11** anzeigt.

Das NMR-Spektrum des Salzes **11** in DMSO-d<sub>6</sub> registriert das Methinproton am C-1 abgesetzt vom aliphatischen Bereich bei  $\delta$  6,15 ppm, was in der Lage etwa dem einer analogen  $\beta$ -Dicarbonylverbindung entspricht. Wird deuterierte Trifluoressigsäure zugesetzt, so tritt, anders als bei OH- und NH-Protonen, nur unvollständiger Austausch ein. Bei Zusatz von D<sub>2</sub>O dagegen reicht die Basizität des Wassers bereits aus, das Proton zu lockern und vollständigen Austausch zu bewirken.

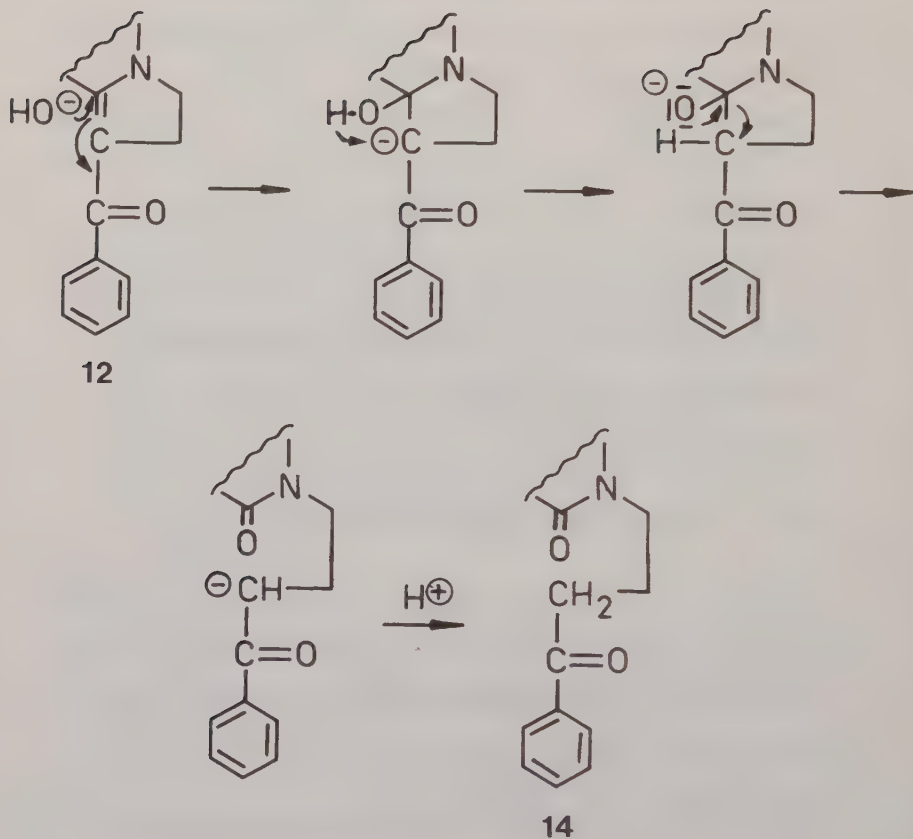
Die Erklärung für die beobachtete Basizität des Enaminoketons **12** muß in einem abgeschwächten Einfluß der Ketogruppe auf den Stickstoff und einer partiellen Entkopplung der Funktionen zu suchen sein. Allerdings gelang es weder mit Ameisensäure **12** als Enamin zur gesättigten Verbindung **10** zu reduzieren<sup>15) 16)</sup>, da keine Umsetzung eintrat, noch **12** als Carbonylverbindung zum Oxim umzusetzen, weil sich in diesem Fall die Substanz zersetzte.

---

14) J. Knabe und G. Grund, Arch.Pharm. (Weinheim) 296, 820 (1963)

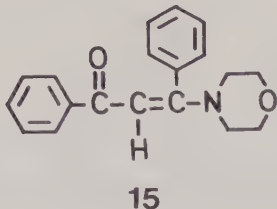
15) G. Opitz, H. Mildemberger und H. Suhr, Justus Liebigs Ann. Chem. 649, 47 (1961)

16) P. Benneville und J. Macartney, J.Am.Chem.Soc. 72, 3073 (1950)



Dagegen führt Hydrolyse von **12** in wässrig-alkalischer Lösung zum Lactam **14**.

Einen Hinweis für das Ausmaß der Konjugation zwischen Stickstoff und aromatischer Carbonylfunktion sollte das IR-Spektrum des  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Aminoketons **12** liefern.



Als Vergleichssubstanz schien die Verbindung **15** geeignet, deren Carbonylabsorption einer starken Bande bei  $1628\text{ cm}^{-1}$  zugeordnet wurde<sup>17)</sup>. Für ein nicht weiter konjugiertes Arylketon wäre demgegenüber eine Absorptionsbande um  $1680\text{ cm}^{-1}$  zu erwarten.

Im betrachteten Frequenzbereich oberhalb  $1600\text{ cm}^{-1}$  liefert das IR-Spektrum von **12** aber nur eine sehr schwache Bande bei  $1620\text{ cm}^{-1}$ . Offensichtlich wird keine Carbonylabsorption registriert, was zwar ungewöhnlich, aber nicht ohne Beispiel ist<sup>18)</sup>.

---

17) N.H. Cromwell, F.A. Miller, A.R. Johnson, R.L. Frank und D.J. Wallace, *J. Am.Chem.Soc.* **71**, 3337 (1949)

18) H. Möhrle und B.Gusowski, *Chem.Ber.* **106**, 2485 (1973)  
N, N-Bis-(2-hydroxy-1-naphthylmethyl)-acetamid

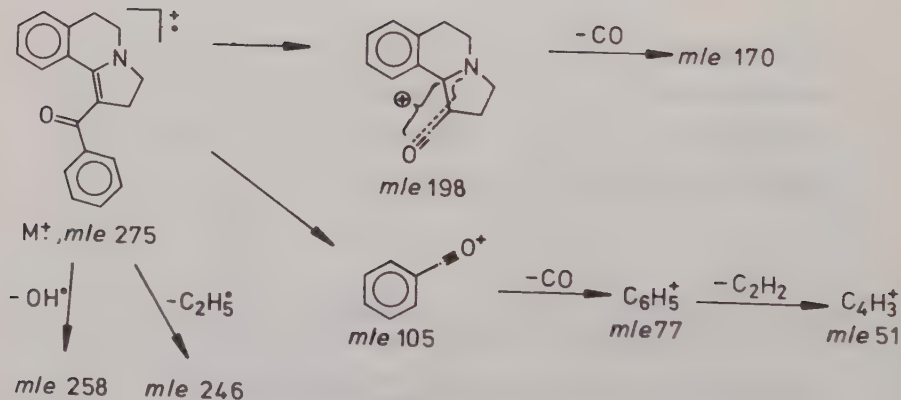
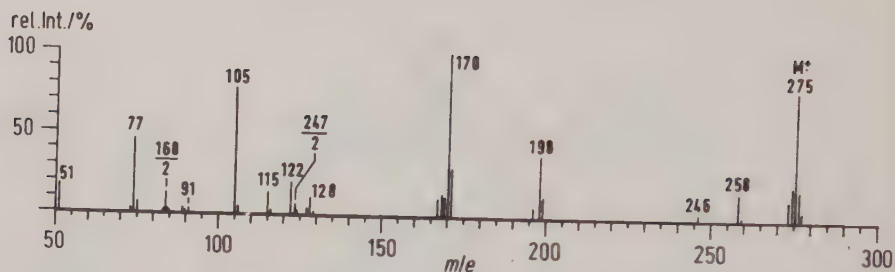
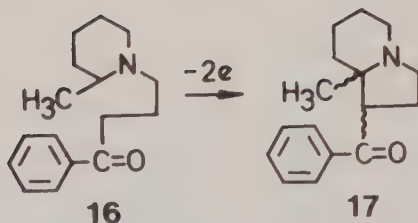


Abb. 1: Massenspektrum und Fragmentierungsschema von 12

An der Existenz des Benzoylsubstituenten in der Verbindung **12** kann aber kein Zweifel bestehen, wie aus dem Fragmentierungsschema in Abb. 1 zu erkennen ist.



War in der Verbindung **1** der Dehydrierungsverlauf unter statischem Gesichtspunkt grundsätzlich in drei Richtungen möglich, so war bei Einsatz des  $\gamma$ -Aminoketons **16** nach Beobachtungen von Möhrle<sup>19)</sup>, entsprechend der Stabilität von Carbonium-Ionen, bevorzugt eine Reaktion am tertiären Kohlenstoff zu erwarten.

Es sollte geprüft werden, inwieweit die Möglichkeit zu einer Nachbargruppenbeteiligung bestand.

Außerdem ergab sich ein Vergleich mit der Verbindung **1**, wo das Cyclisierungsprodukt am angulären C-Atom tertiären Charakter besitzt und dort eine weitere Reaktion stattfinden konnte.

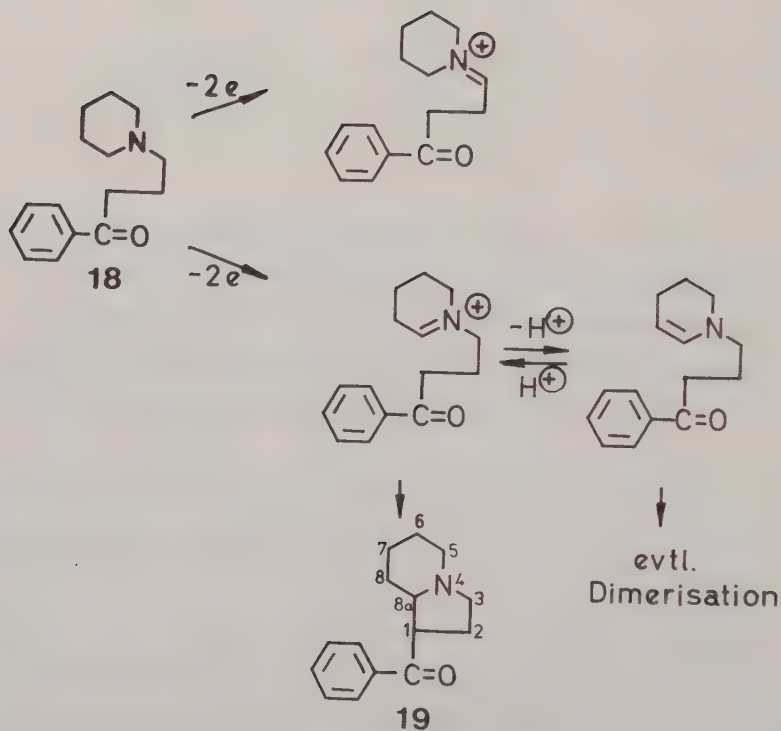
Nach Dehydrierung von **16** bestand die Basenfraktion des Ansatzes do überwiegend aus zwei Substanzen, von denen die mit größerem RF-Wert säulenchromatographisch, und die zweite präparativ do isoliert wurde.

---

19) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 379 (1965)

Daß es sich um Diastereomere handelte, konnte durch partielle Überführung ineinander bei thermischer Belastung sehr wahrscheinlich gemacht werden. Außerdem war die Massenfragmentierung der getrennten Substanzen identisch.

Aus dem NMR-Spektrum ergab sich, daß entsprechend der Struktur **17** die Protonen der Methylgruppe jeweils als Singulett auftraten.



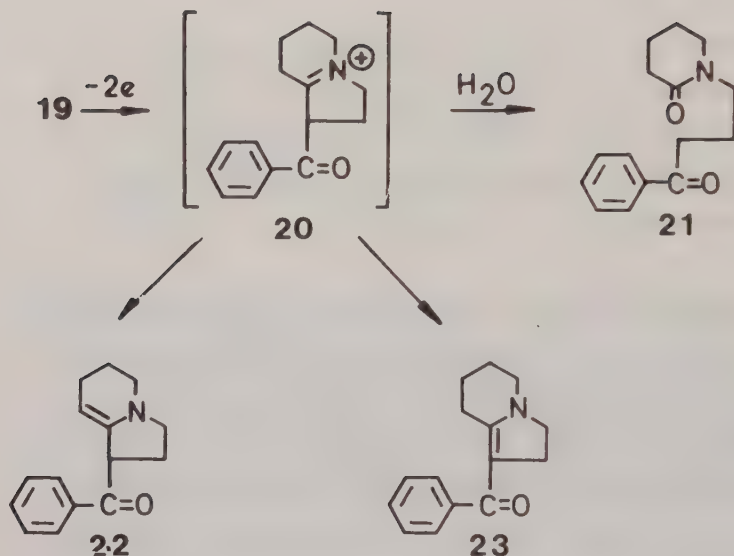
Bei der piperidinanalogen Verbindung **18** sollte eine Dehydrierung nach statistischen Merkmalen erfolgen können.

Im Gegensatz zu **1** sind die dem Stickstoff benachbarten Methylengruppen im Ringsystem äquivalent. Es konnte daher bei einer endocyclischen Reaktion mit Nachbargruppenbeteiligung die Bildung von Stellungs-Isomeren von vorneherein ausgeschlossen werden.

Allerdings fehlte ein zur Stabilisierung der Imoniumstruktur beitragender Substituent wie in **16**. So mußte damit gerechnet werden, daß durch Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Imonium- und Enaminform sowohl die Möglichkeit der Nachbargruppenbeteiligung eingeschränkt wurde, als auch Nebenreaktionen des Enamins, wie Dimerisation oder Polymerisation, eintreten konnten<sup>20)</sup>.

---

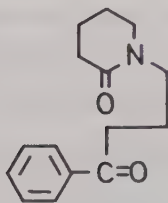
20) N.J. Leonard und F.P. Hauck Jr., J.Am.Chem.Soc. 79, 5279 (1957)



Im Falle einer intramolekularen Mannich-Reaktion zum gesättigten Indolizidinderivat **19** wäre eine weitere Dehydrierung möglich, wobei nach den bisherigen Ergebnissen ein bevorzugter Angriff am tertiären C-8a stattfinden sollte. Die daraus resultierende Imoniumverbindung **20** könnte dann zum Ketolactam **21** hydrolysieren oder unter Wanderung der Doppelbindung in das Enaminoketon **22**, bzw. in das vinyloge Säureamid **23** übergehen.

Bei der Umsetzung von **18** mit Quecksilber(II)-AcDTA wies der Ansatz innerhalb kurzer Zeit eine stärkere Braunfärbung auf, was auf Polymerisationsreaktionen hindeutete. Die Basenfraktion bestand aus sechs Substanzen, ohne daß ein Hauptprodukt zu erkennen gewesen wäre. Alle Versuche, einen kristallisierbaren Bestandteil oder ein Derivat zu isolieren, scheiterten. Insbesondere traten bei verschiedenen Versuchen, Salze zu bilden, sofort rote oder braune harzartige Niederschläge auf. Das Resultat ließ sich auch nicht durch modifizierte Versuchsbedingungen verbessern, etwa durch Einsatz einer größeren Menge Ausgangssubstanz oder Variieren des eingesetzten Dehydrierungsreagenzes.

In der Säurefraktion wurde weder Benzoesäure noch eine andere definierte Substanz gefunden.



**21**

Die Neutralstofffraktion ergab da das Vorliegen eines Hauptproduktes neben zwei Substanzen in untergeordneter Menge. Da auch hier keine Kristallisation gelang, wurde zur Identifikation das IR-Spektrum des Gemisches herangezogen. Eine Aufnahme in Chloroform ließ zwei starke Banden bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  und  $1622\text{ cm}^{-1}$  erkennen, die ein Nachweis für die Carbonylabsorption des Ketolactams **21** sein dürften.

Es gelang zwar, die Substanz mit Hydroxylamin zu einem Derivat umzusetzen, wie die dc-Kontrolle aufwies, jedoch konnte kein kristallisierbares Produkt erhalten werden.

Das Auftreten des Lactams in etwa 10prozentiger Ausbeute bestätigt eine Reaktionsbeteiligung der Nachbargruppe, daneben spricht aber die starke Verfärbung des Ansatzes und das komplexe Basengemisch für einen sehr uneinheitlichen Reaktionsablauf.

Daß es in keinem Fall gelang, ein kristallisierbares Produkt oder Derivat zu isolieren, dürfte an der Bildung von Enaminen liegen, deren Unbeständigkeit und problematische Behandlung mit Säuren in der Literatur an Beispielen beschrieben wird <sup>21)</sup> <sup>22)</sup>.

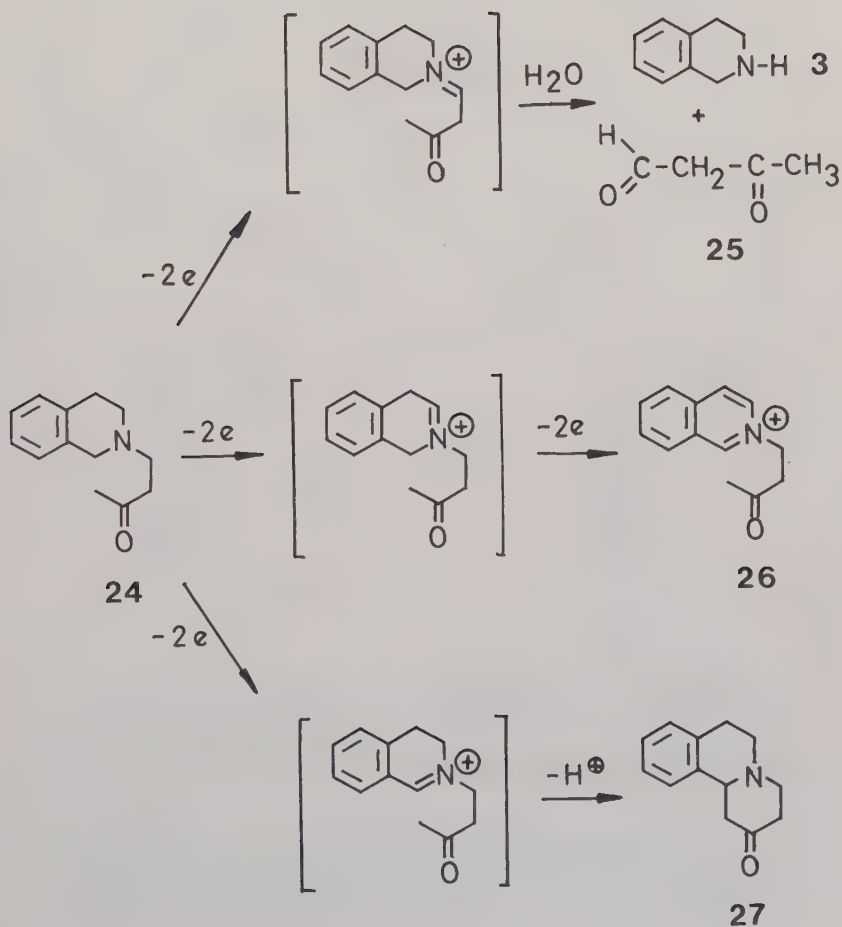
---

21) R. Grewe und A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948)

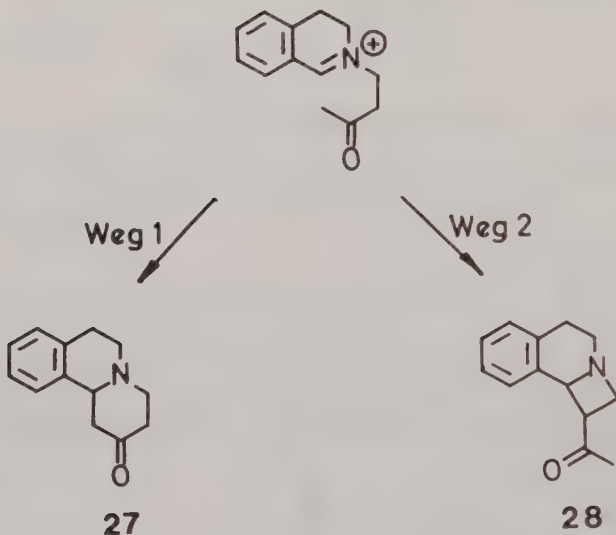
22) W.J. Leonard, L.A. Miller und P.D. Thomas, J. Am. Chem. Soc. 78, 3463 (1956)

Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung

von  $\beta$ -Aminoketonen



Bei Einsatz der Mannichbase **24** in die Dehydrierungsreaktion war allgemein der Reaktionsverlauf nach statistischem Prinzip in Richtung C-1, C-3 und der Seitenkette möglich.



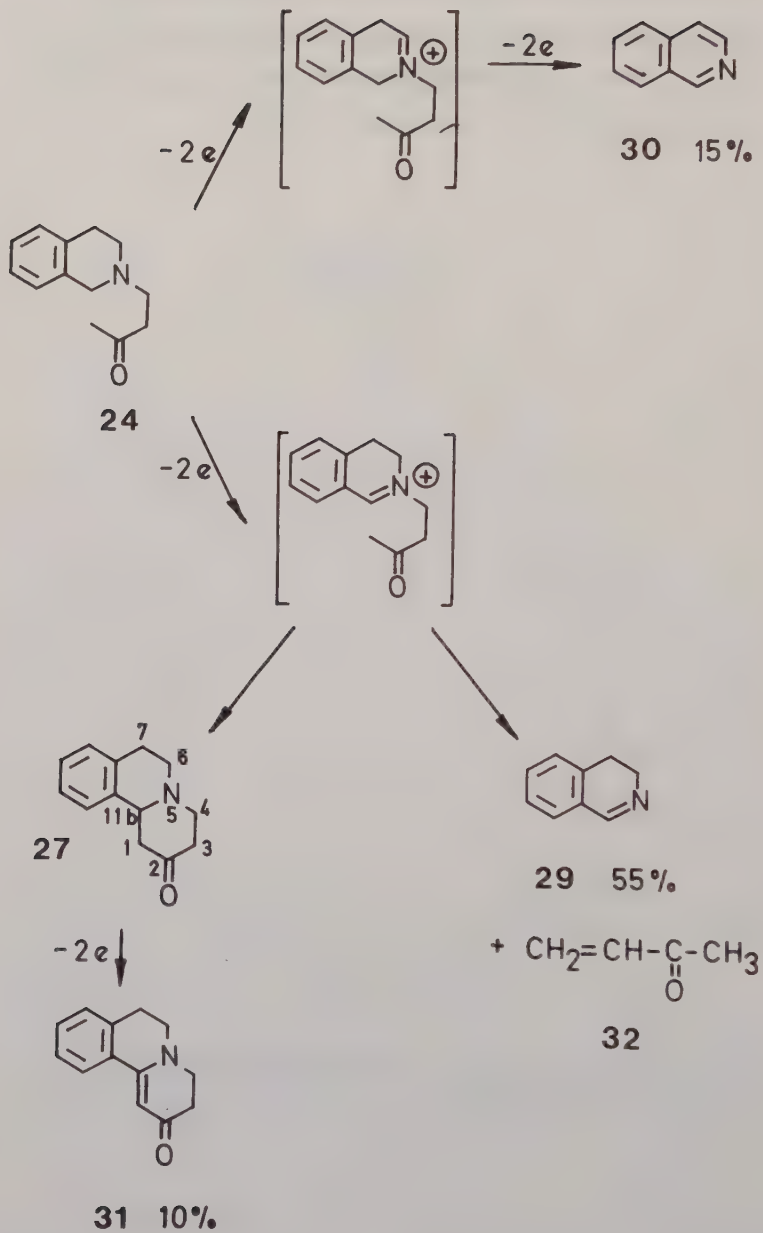
Eine Nachbargruppenbeteiligung war wie im Falle von **1** vor allem aus der 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung zu erwarten. Zu deren Realisierung standen zwei Möglichkeiten offen:

1. Die endständige Methylgruppe reagiert unter Ausbildung eines stabilen Sechsrings zur intramolekularen Mannichbase **27**.

2. Entsprechend der allgemeinen Regel, wonach Methylengruppen bevorzugt vor Methylgruppen aminomethyliert werden<sup>23)</sup>, findet eine Umsetzung zu **28** statt. Dabei entstünde allerdings eine spannungsreiche Vierring-Teilstruktur.

---

<sup>23)</sup> H. Hellmann und G. Opitz: "α-Aminomethylierung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960, S. 102



Der Dehydrierungsansatz von **24** ließ da neben Verunreinigungen ein Gemisch von drei Substanzen erkennen.

Durch kombinierte Säulenchromatographie und fraktionierte Extraktion konnte daraus 55% d.Th. 3,4-Dihydroisochinolin (**29**) erhalten werden, das über sein 1-Acetylderivat <sup>24)</sup> identifiziert wurde.

Das zweite Produkt war Isochinolin (**30**) in 15prozentiger Ausbeute, dessen Salz in den analytischen Daten mit authentischem Material übereinstimmte.

Die dritte Substanz mit 10 % d.Th. war das vinyloge Lactam **31**, dessen Struktur durch unabhängige Synthese gesichert wurde.

Nach dem Ergebnis lassen sich für **24** zumindest zwei voneinander getrennt abgelaufene Dehydrierungsreaktionen feststellen.

Zum einen verläuft die Aromatisierung des heterocyclischen Systems in **24** über eine ursprüngliche Einführung der Doppelbindung zum C-3 und Umlagerung zum 1,2-Dihydroderivat, gefolgt von einem weiteren Dehydrierungsschritt nach C-1. Innerhalb dieses Ablaufes wird die Seitenkette entfernt unter Bildung von Isochinolin (**30**).

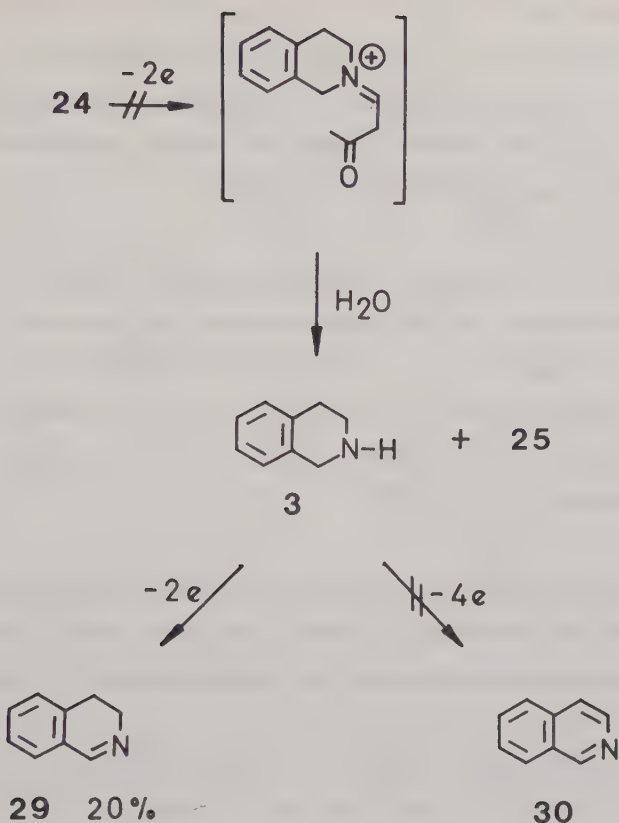
---

24) J.H. Chapman, P.G. Holton, A.C. Ritchie, T. Walker,

G.B. Webb und K.D.E. Whiting, J. Chem. Soc. 1962, 2471

Zum anderen erfolgt die primäre Umsetzung von **24** hauptsächlich am C-1, wobei intermediär das 3,4-Dihydroisochinoliniumderivat entsteht. Eine Aromatisierung mit Quecksilber(II)-AeDTA ist danach nicht mehr möglich<sup>7)</sup>. Es konkurrieren anschließend zwei Reaktionen, nämlich die auch hier zu beobachtende Ablösung der Seitenkette, wobei 3,4-Dihydroisochinolin (**29**) als Hauptprodukt entsteht und eine Beteiligung der Nachbargruppe unter Bildung des Benzo-chinolizidons **27**. Dieses Produkt **27** kann aber nicht isoliert werden, sondern wird sofort weiter zum  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigten Amino-keton **31** umgesetzt.

Offensichtlich hat in diesem Fall die Cyclisierung zum spannungs-armen Sechsringsystem Vorrang gegenüber der normalerweise begünstigten Aminomethylierung der Methylengruppe, wie das Ausbleiben einer Reaktion nach Weg 2 beweist.



Als Erklärung denkbar für das Entstehen von Isochinolin (**30**) und 3,4-Dihydroisochinolin (**29**) wäre auch eine Dehydrierung von **24** in der Seitenkette. Aus der exocyclischen Imoniumverbindung entstünde durch Hydrolyse Tetrahydroisochinolin (**3**), das zu **29** und **30** reagieren könnte.

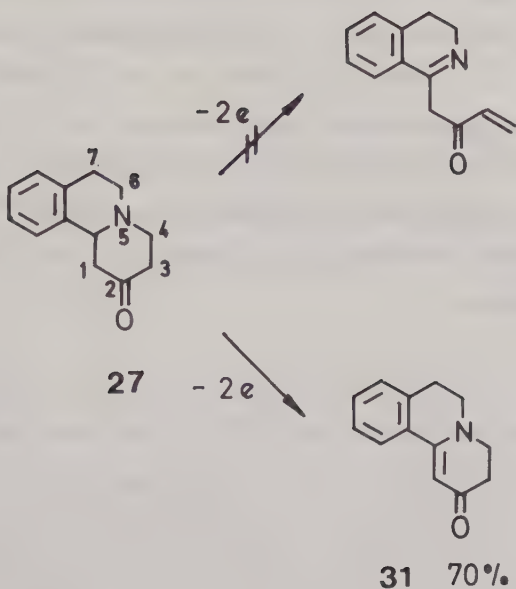
Diese Möglichkeit muß aber weitgehend ausgeschlossen werden, denn es zeigte sich in einem Modell-Versuch, daß selbst bei Anwendung vergleichsweise doppelter Quecksilber(II)-AeDTA-Konzentration aus dem sekundären Amin **3** nur 20% der Dihydroverbindung **29** entsteht und **30** nicht auftritt.

Daraus ist zu schließen, daß die Entfernung der Seitenkette hauptsächlich über die Zwischenprodukte mit endocyclischer Imoniumstruktur in einer Art Hofmann-Eliminierung<sup>25)</sup> verläuft. Danach müßte Methylvinylketon auftreten, das auch tatsächlich während der Reaktion intensiv an seinem Geruch wahrgenommen werden konnte.

Die Vermutung, daß eine Spaltung der Ausgangsbasis schon durch Wärmeeinwirkung herbeigeführt wird, konnte durch einen Versuch unter Dehydrierungsbedingungen ohne Quecksilberkomplex entkräftet werden.

---

25) H.T. Openshaw und N. Whittaker, J.Chem.Soc. 1963, 1449



Nach einer Synthesevorschrift<sup>26)</sup> war das tricyclische Amino-  
keton **27** leicht zugänglich und konnte damit getrennt dehydriert  
werden.

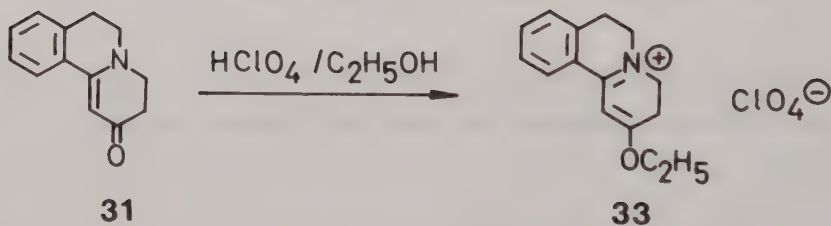
Die Reaktion ergab in 70prozentiger Ausbeute erwartungsgemäß  
das bereits aus **24** erhaltene vinyloge Lactam **31**.

26) D. Beke und C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2135 (1962)

Die Struktur von **31** ergab sich aus dem NMR-Spektrum, wo entsprechend der Lage der Doppelbindung nur ein Vinyl-Proton im erwarteten Resonanzbereich von  $\delta 5,73$  ppm registriert wird.

Die starke Absorptionsbande der Carbonylfunktion ist im Vergleich zu **24** von  $1700\text{ cm}^{-1}$  zu  $1600\text{ cm}^{-1}$  nach niedriger Frequenz verschoben und entspricht einem cyclischen Enaminoketon<sup>27)</sup>.

Vergleichsweise ist bei **12** dort keine solch starke Absorptionsbande festzustellen.



27) C.A. Grob und H.J. Wilkens, *Helv.Chim. Acta* 50, 725 (1967)

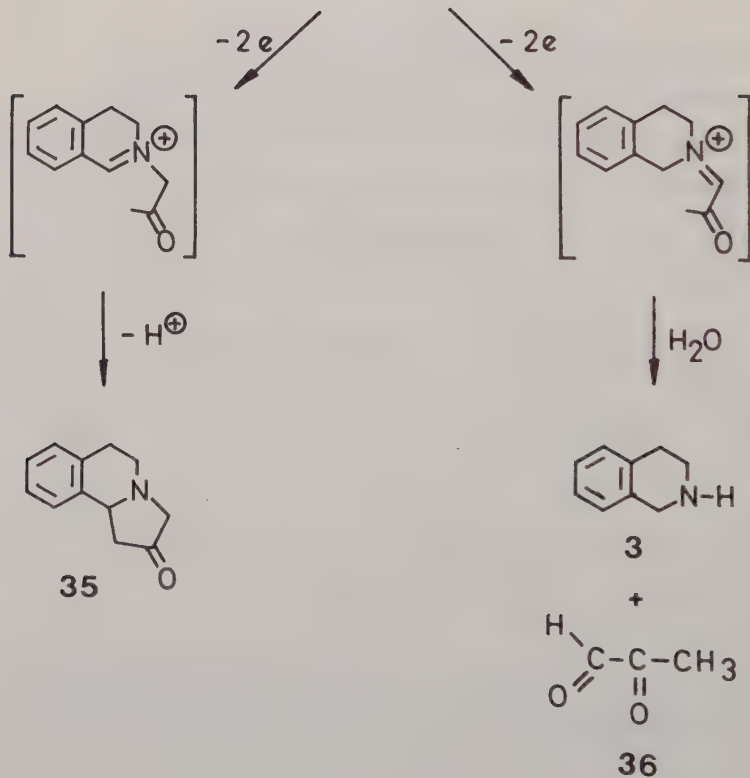
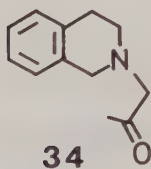
Eine basische Reaktion von **31** konnte mit Indikatorpapier nicht festgestellt werden. Dagegen läßt sich das Salz darstellen und zwar über eine O-Protonierung, wie es bei dieser Substanzklasse am wahrscheinlichsten ist <sup>11)</sup> <sup>12)</sup> <sup>13)</sup>.

Während des Umkristallisierens in Äthanol bewirken kleine Mengen Perchlorsäure, daß die OH-acide Funktion in 2-Stellung veräthert wird, sodaß sich die Base durch Ammoniak nicht mehr freisetzen läßt.

Gemäß Überlegungen, wonach die IR-Absorption protonierter Enaminoketone und deren O-alkylierter Salze sich bezüglich der konjugierten Imoniumstruktur nicht wesentlich voneinander unterscheiden, lassen sich die Banden für **33** bei  $1621\text{ cm}^{-1}$ ,  $1558\text{ cm}^{-1}$  und  $1537\text{ cm}^{-1}$  übereinstimmend in die Reihe angegebener Werte <sup>13)</sup> von Protonensalzen dieser Gattung einordnen.

Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung

eines  $\alpha$ -Aminoketons



Bei der Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung des  $\alpha$ -Aminoketons **34** war eine Nachbargruppenbeteiligung unter Ausbildung eines Fünfringes zu **35** grundsätzlich möglich.

Von Möhrle<sup>28)</sup> wurde aber an den entsprechenden Piperidinderivaten beobachtet, daß die Dehydrierung infolge der aktivierten Aminoketon-Methylengruppe ganz überwiegend in der Seitenkette erfolgt.

Bei Einsatz von **34** mit Tetrahydroisochinolin als Aminkomponente war demgegenüber eine endocyclische Reaktion nach C-1 nicht ausgeschlossen, da eine energetisch günstige und fixierte Imoniumstruktur ausgebildet werden konnte.

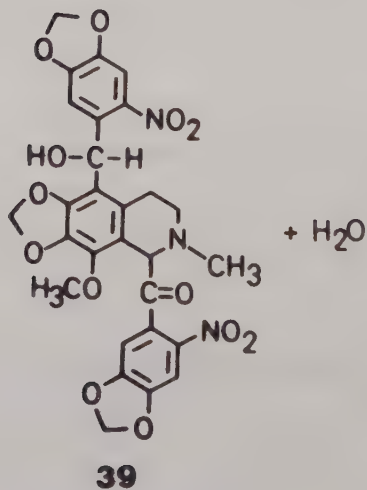
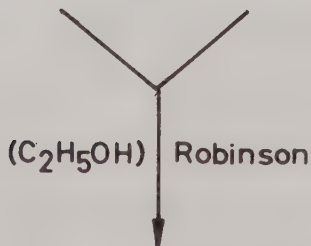
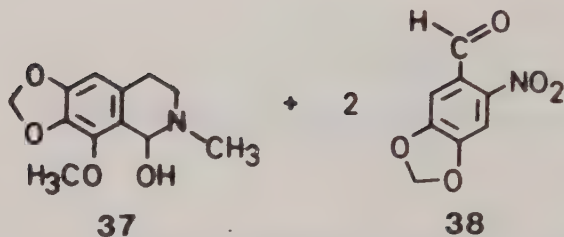
Der Versuch zeigte, daß auch hier die Dehydrierung ausschließlich exocyclisch erfolgt. Durch Hydrolyse wird anschließend das sekundäre Amin, in diesem Fall 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**3**) gebildet.

3,4-Dihydroisochinolin und Isochinolin konnten nur in Spuren festgestellt werden.

---

28) H. Möhrle und D. Schittenhelm, Chem.Ber. 104, 2475 (1971)

Die Reaktion von Cotarnin mit 6-Nitropiperonal

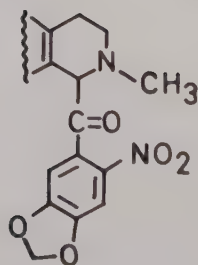
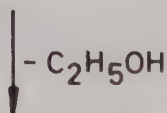
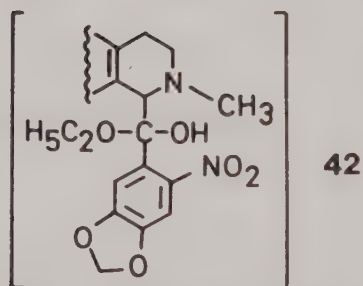
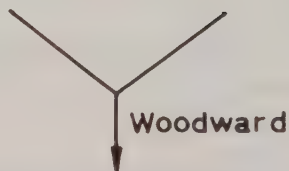
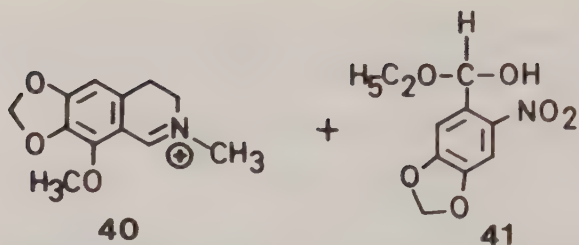


Innerhalb des Themenkreises, der dieser Arbeit zugrunde liegt, befindet sich die von Robinson<sup>5)</sup> im Rahmen der Synthese von Tetrahydroisochinolin-Alkaloiden beschriebene Umsetzung von Cotarnin (37) mit 6-Nitropiperonal (38).

Es handelt sich hier, dem postulierten Produkt<sup>39</sup> entsprechend, um eine Mannich-Reaktion, in der ein aromatischer Aldehyd als CH-acide Komponente betrachtet wurde.

Eine solche Reaktion ist einzigartig in der Literatur<sup>29)</sup> und fand daher besonderes Interesse, zumal sich andere Autoren auf das Ergebnis von Robinson als Grundlage ihrer weiteren Arbeiten berufen haben<sup>30) 31)</sup>.

- 
- 5) G.M. Robinson und R. Robinson, J.Chem.Soc. 105, 1456 (1914) und 125, 840 (1924)
- 29) H. Hellmann und G. Opitz: "α-Aminomethylierung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960, S. 134
- 30) G.S. Ahluwalia, K.N. Kaul und J.N. Ray, J. Indian Chem.Soc. 10, 197 (1933)
- 31) B.B. Dey und P.L. Kantam, J. Indian Chem.Soc. 12, 604 (1935)



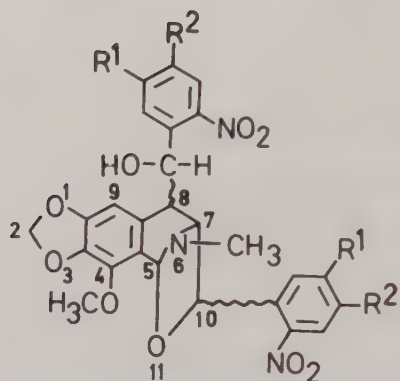
Es wurden auch von zwei Autoren Mechanismen für den Verlauf der Reaktion formuliert<sup>32) 33)</sup>, so z.B. von Woodward<sup>32)</sup>.

Nach Woodward liegt der Aldehyd **38** in Äthanol teilweise als Halbacetal **41** vor. Dieses ist über seine o-Nitrotoluol-Teilstruktur als CH-acide Verbindung in der Lage, Cotarnin in dessen Imoniumform **40** nucleophil anzugreifen. Das entstehende Mannichprodukt **42** soll anschließend unter Verlust eines Moleküls Äthanol in die Aroylverbindung **39** übergehen.

---

32) R.C. Elderfield: "Heterocyclic Compounds" Vol. 4  
Wiley and Sons Inc. New York 1960, S. 467

33) M. Oberlin, Arch. Pharm. (Weinheim) 265, 274 (1927)



43:  $R^1 + R^2 = O-CH_2-O$

44:  $R^1 = R^2 = H$

Nach unseren umfangreichen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die von Robinson beschriebene Substanz nicht die Konstitution **39**, sondern die tricyclische N,O-Acetalstruktur **43** besitzt.

Von großer praktischer Bedeutung für die Beweisführung war die Tatsache, daß die unter gleichen Bedingungen durchgeführte Umsetzung von o-Nitrobenzaldehyd mit Cotarnin das analoge Produkt **44** lieferte<sup>31)</sup>, das gegenüber **43** in höherer Ausbeute erhalten wurde und vor allem günstigere Löslichkeitseigenschaften aufwies.

Weitere Versuche konzentrierten sich daher auf diese "Nitrobenzaldehyd-Substanz" **44**.

Die Elementaranalyse von **43** bestätigte die von Robinson angegebene Zusammensetzung. Die gefundenen Werte für **44** ließen zusammen mit spektroskopischen Befunden eindeutig auf das Vorliegen einer zu **43** analogen Struktur schließen.

In beiden Fällen jedoch fehlte eine im Bereich von etwa  $1680\text{ cm}^{-1}$  erwartete IR-Bande für die aromatische Carbonylgruppe.

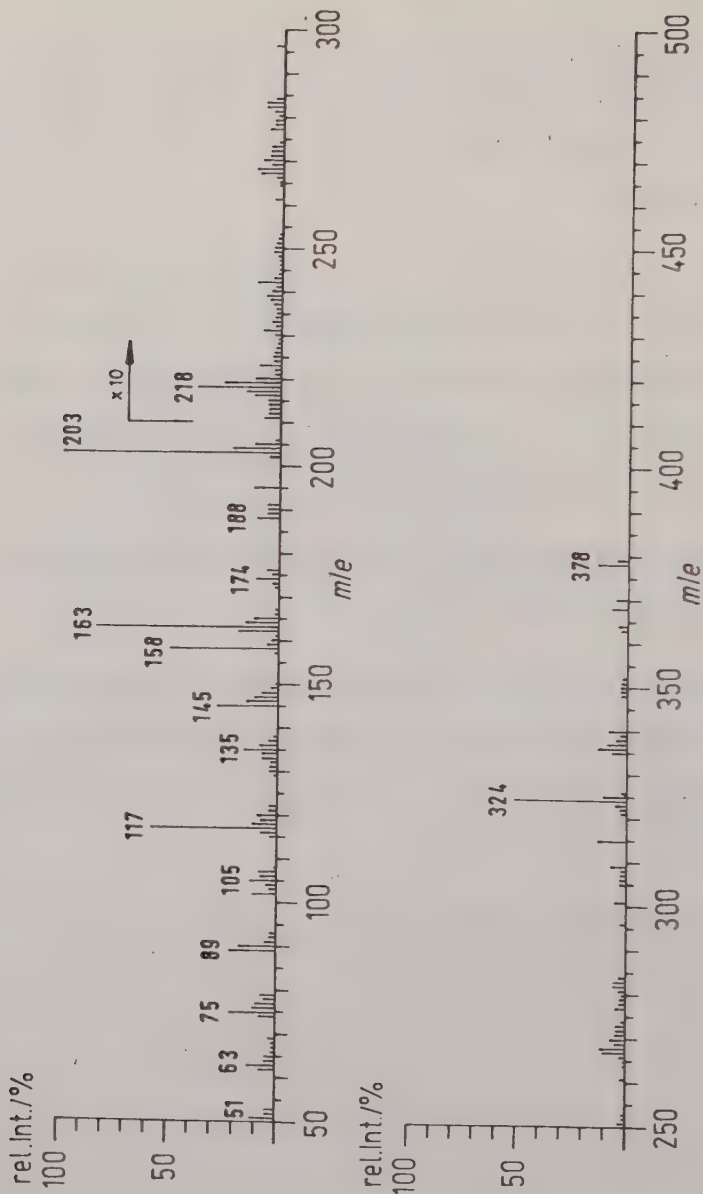
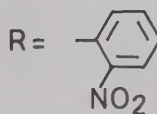
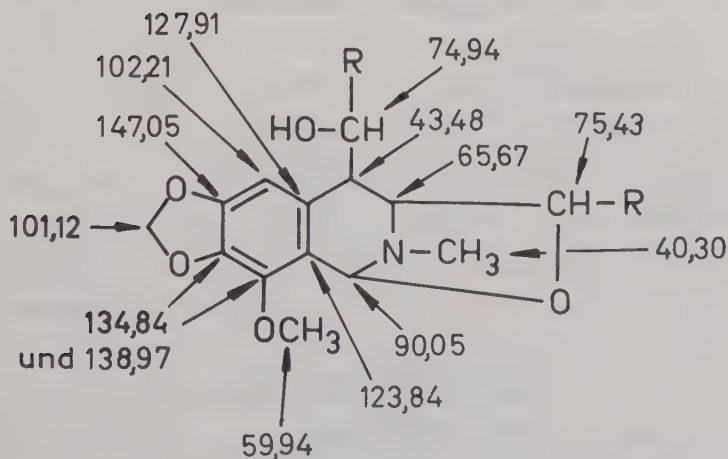


Abb. 2: Massenspektrum von **43**

Wie die Abbildung 2 zeigt, konnten Hinweise zur Strukturaufklärung über Massenfragmentierungsreaktionen nicht erhalten werden, da ein Molpeak fehlte und das Fragment mit der höchsten Massenzahl  $M^+$  378 in keinen sinnvollen Zusammenhang gebracht werden konnte.

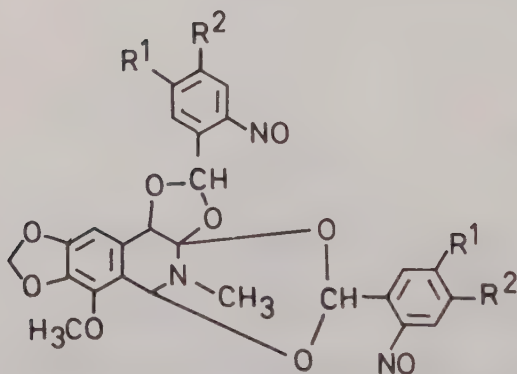
Ebenso verhielt es sich bei dem Massenspektrum von **44**. Auch hier gab es keine vernünftige Erklärung für das registrierte Fragment  $M^+$  334.

Abb. 3:  $^{13}\text{C}$ -PFT-NMR-Spektrum von **44**



Eine Bestätigung dafür, daß nicht, wie behauptet, ein Carbonyl-C-Atom vorlag, lieferte das  $^{13}\text{C}$ -PFT-NMR-Spektrum von **44**, das im Erwartungsbereich von etwa  $\delta = 200$  ppm kein Signal aufwies.

Durch Vergleich mit den Spektren von Cotarnin (**37**), Hydrocotarnin und dessen Hydrochlorid war die in Abb. 3 gezeigte Zuordnung der Resonanzsignale möglich.



45:  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

46:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$

Um die Elementarzusammensetzung der beiden untersuchten Substanzen in Einklang zu bringen mit dem IR-Befund einer fehlenden C=O-Funktion, war zunächst eine Redoxreaktion mit der Reduktion der aromatischen Nitrogruppen bei der Umsetzung von Cotarnin mit den Aldehyden erörtert worden, wobei eventuell die Ketale **45** und **46** resultieren sollten.

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **44** schloß aber diese Möglichkeit auch aus, denn es gab keinen Hinweis auf einen aromatischen Nitroso-Substituenten als Carbonylanaloges.

Weitere Schritte auf dem Weg zur Strukturaufklärung stellten die Ergebnisse der Felddesorptions-Massenspektren von **43** und **44** dar. Mit den ausgewiesenen Molekülionen  $\text{M}^+$  609 und  $\text{M}^+$  521 waren unter Berücksichtigung der Elementaranalysen die Bruttoformeln  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_{13}$  für **43** und  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$  für **44** gesichert.

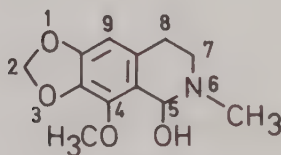
Faßte man die bis dahin bekannten Tatsachen zusammen, so stand fest, daß bei der Synthese nach Robinson das Cotarnin mit zwei Aldehydmolekülen reagiert haben mußte unter Austritt von einem Wassermolekül und Erhaltung der aromatischen Nitrogruppen.

Es stellte sich daher die Frage, an welchen Positionen des Cotarningerüstes eine Substitution stattgefunden hatte.

Hier sollte ein Protonen-Kernresonanzspektrum Aufschluß geben, da Vergleichsspektren von Cotarnin, dessen Salz und dem gesättigten Hydrocotarnin vorlagen.

Die Löslichkeit der Substanzen **43** und **44** war aber so gering, daß eine Aufnahme in Deuterochloroform als  $^1\text{H}$ -PFT-NMR-Spektrum notwendig wurde.

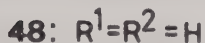
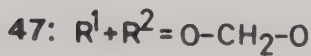
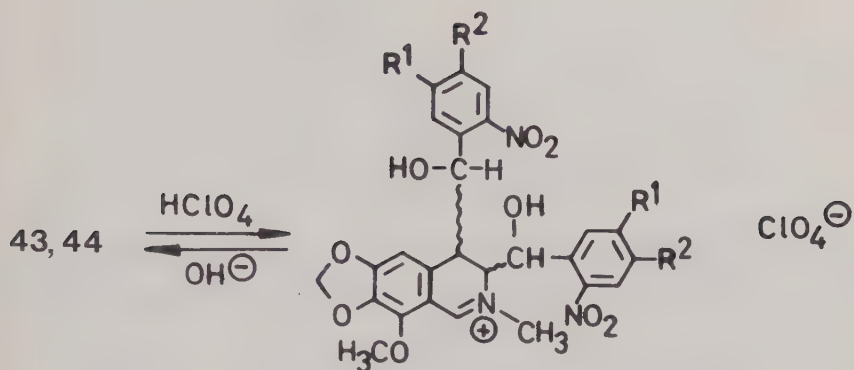
Als Ergebnis konnte festgestellt werden, daß die Spektren bei-  
der Verbindungen übereinstimmten, abgesehen von der Zahl aroma-  
tischer Wasserstoffe und Dioxymethylenprotonen, was auf die  
unterschiedliche Substitution der aromatischen "Aldehydreste"  
in **43** und **44** zurückgeführt werden mußte.



**37**

Bemerkenswert war, daß für den Cotarnin-Anteil im Resonanzbereich  
der  $\beta$ -Phenäthylamin-Teilstruktur statt vier nur zwei Protonen  
vorhanden waren, während das einzelne aromatische H und das  
Methinproton im Benzylaminteil unverändert vorlagen.

Aufgrund dieser Beobachtung wurde eine 5,7,8-Substitution er-  
wogen.

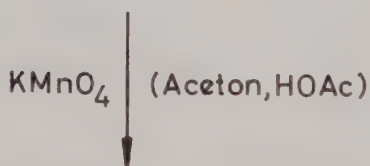
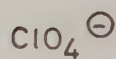
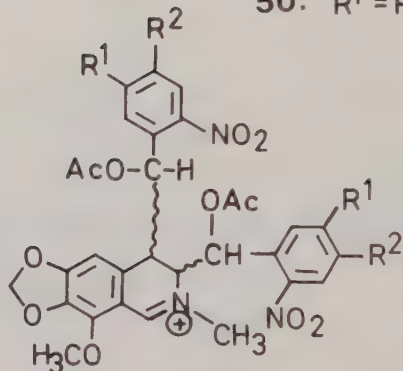
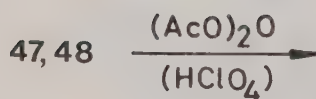


Daraufhin wurden die Salze **47** und **48** dargestellt in der Erwartung, daß NMR-spektroskopisch über einen Vergleich der chemischen Verschiebungen der heterocyclischen Cotarnin-Ringprotonen weitere Aufschlüsse zu erhalten wären.

Ein solcher Vergleich war aber durch offensichtlich bei der Ringöffnung eingetretene gravierende sterische Veränderung nicht möglich.

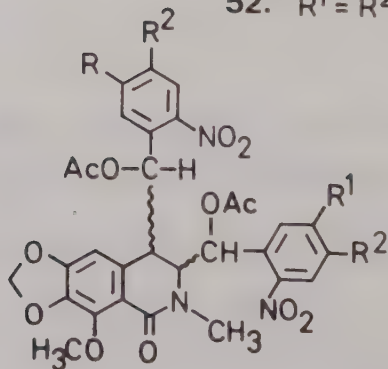
49:  $R^1 + R^2 = O-CH_2-O$

50:  $R^1 = R^2 = H$



51:  $R^1 + R^2 = O-CH_2-O$

52:  $R^1 = R^2 = H$



Die bei den Salzen **47** und **48** erhaltene Imoniumstruktur gab sich einmal durch das für Cotarninsalze typische UV-Absorptions-Maximum bei 255 nm<sup>34)</sup> zu erkennen, zum anderen waren zwei austauschbare OH-Protonen vorhanden, und die beiden sekundären Alkohole konnten unter saurer Katalyse mit Acetanhydrid<sup>35)</sup> zu den Verbindungen **49** und **50** umgesetzt werden.

Die Acetylierung brachte die erwartete paramagnetische Verschiebung der beiden exocyclischen Methinprotonen mit sich.

Zusätzlich gelang es, die diacetylierten Salze **49** und **50** in einer für Imoniumverbindungen beschriebenen Reaktion<sup>36)</sup> mit Permanganat in die Lactame **51** und **52** zu überführen.

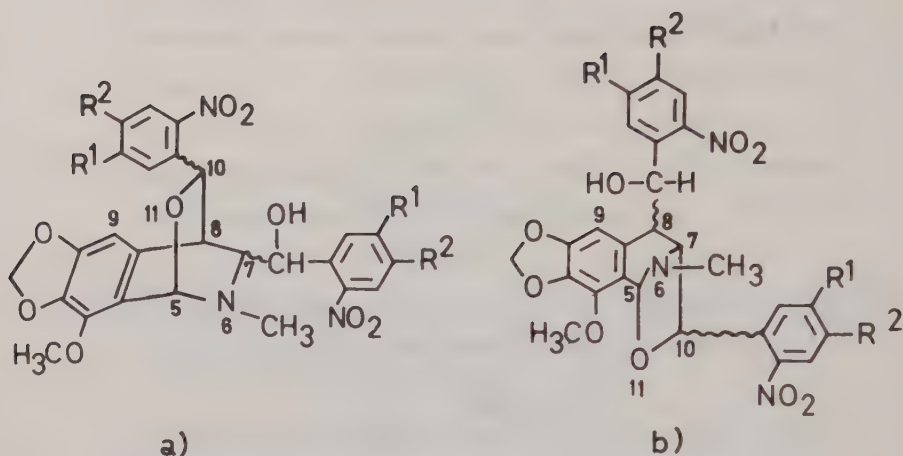
Damit war die Struktur der Salze **47** und **48** gesichert. Gleichzeitig war der Beweis dafür gegeben, daß sich die zugrundeliegenden Reaktionsprodukte **43** und **44** aus Cotarnin und den "Nitroaldehyden" nur in den aromatischen Resten unterschieden.

---

34) J. Knabe, Arch Pharm. (Weinheim) 292, 652 (1959)

35) A. Stoll und E. Seebeck, Helv.Chim.Acta 35, 1270 (1952)

36) O.E. Edwards, F.H. Clarke und B. Douglas,  
Canad. J. Chem. 32, 235 (1954)

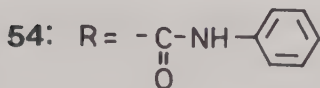
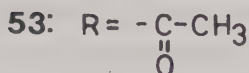
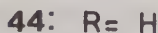
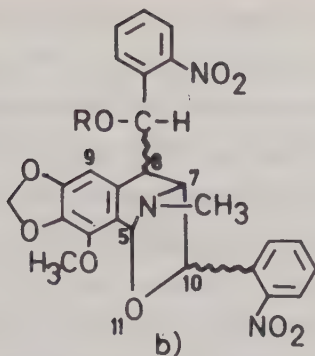
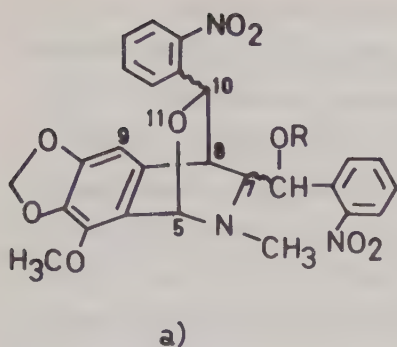


43:  $R^1 + R^2 = O-CH_2-O$

44:  $R^1 = R^2 = H$

Die Tatsache, daß aus den Imoniumverbindungen **47** und **48** auf Zusatz von Base und aus dem Veresterungsprodukt **50** nach alkalischer Verseifung die Ausgangssubstanzen **43** und **44** zurückerhalten werden konnten, ließ den Schluß zu, daß es sich hierbei um eine intramolekulare Mannich-Reaktion einer OH-aciden Nachbargruppe handelte.

Als Ergebnis sollte für **43** und **44** eine der tricyclischen N,O-Acetalstrukturen a) oder b) zutreffen.



Da durch Protonierung der Basen **43** und **44** und Öffnen der Käfigstruktur die sterische Lage der Cotarninprotonen H-7 und H-8 verändert wurde, war auch zu erklären, warum ein Vergleich der chemischen Verschiebung zwischen Salz und Base nicht möglich war.

Das Ziel der weiteren Reaktionen mit **44** war es, die nicht cyclisch gebundene sekundäre Alkoholfunktion unter Erhalt der Käfigstruktur zu einem Derivat umzusetzen.

Mit der oben beschriebenen Überführung des Alkohols in ein Derivat sollte einmal die Blockierung gegen weitere Reaktionen erreicht werden, zum anderen wurde eine paramagnetische Verschiebung des benzyllischen Methinprotons am gleichen C-Atom erwartet, wodurch möglicherweise die Resonanzlage des koppelnden Cotarninringprotons in Nachbarstellung zu ermitteln war.

Da nur eine Umsetzung in basischem Milieu in Frage kam, wurde **44** zunächst mit Acetanhydrid und Pyridin als Katalysator umgesetzt. Das entstandene Produkt wies aber unerwartet im NMR-Spektrum das Vorliegen von zwei Acetylresten auf. Außerdem war anhand der neu hinzugekommenen Protonensignale eine weitere Substitution in 5-Stellung zu vermuten.

Unter Verwendung von 4-Pyrrolidinopyridin als Acetylierungskatalysator<sup>37)</sup> konnte dagegen das gewünschte monoacetylierte Produkt **53** erhalten werden.

Eine weitere Bestätigung für die Anwesenheit nur eines alkoholischen Restes in **44** war die Reaktion mit Phenylisocyanat zum Phenylurethan **54**, das jedoch bei verschiedener Reaktionsführung jeweils nur mit Lösungsmittleinschlüssen zu kristallisieren war.

---

37) G. Höfle und W. Steglich, *Synthesis* 1972, 619

Tatsächlich wurde im NMR-Spektrum von **53** eine Verschiebung des Ester-Methinprotons um fast 1 ppm nach tiefem Feld beobachtet. Eine Zuordnung des benachbarten Ringprotons bei  $\delta$  2,37 ppm war trotz Überlagerung durch das DMSO-Signal indirekt dadurch möglich, daß die unterschiedliche Kopplungskonstante von 5,5 Hz des nicht verschobenen Nitrobenzyl-Methinprotons im Resonanzsignal des anderen Ringprotons bei  $\delta$  4,20 ppm wiederkehrte.

Aus diesem Befund konnte zwar noch keine Entscheidung für eine der Alternativstrukturen a) oder b) getroffen werden, aber gleichzeitig war die bemerkenswerte Tatsache festzustellen, daß die Signallage des aromatischen Cotarninprotons infolge der Umsetzung zu **53** um 1,59 ppm zu höherem Feld verschoben war.

Für eine solch drastische Änderung der chemischen Verschiebung konnte nicht allein die notwendig gewordene Verwendung von DMSO als Lösungsmittel gegenüber Chloroform bei der Aufnahme von **44** verantwortlich sein, denn eine ähnliche Erscheinung trat auch im Spektrum des Phenylurethans **54** in Chloroform auf. Hier betrug die Differenz der chemischen Verschiebungen 1,16 ppm.

Es lag nahe, dies als einen Hinweis auf das Vorliegen der Oxazolidinform b) aufzufassen, in der die Acetyl- bzw. Urethangruppe durch ihre räumliche Nähe jeweils das aromatische Cotarninproton abschirmen können.

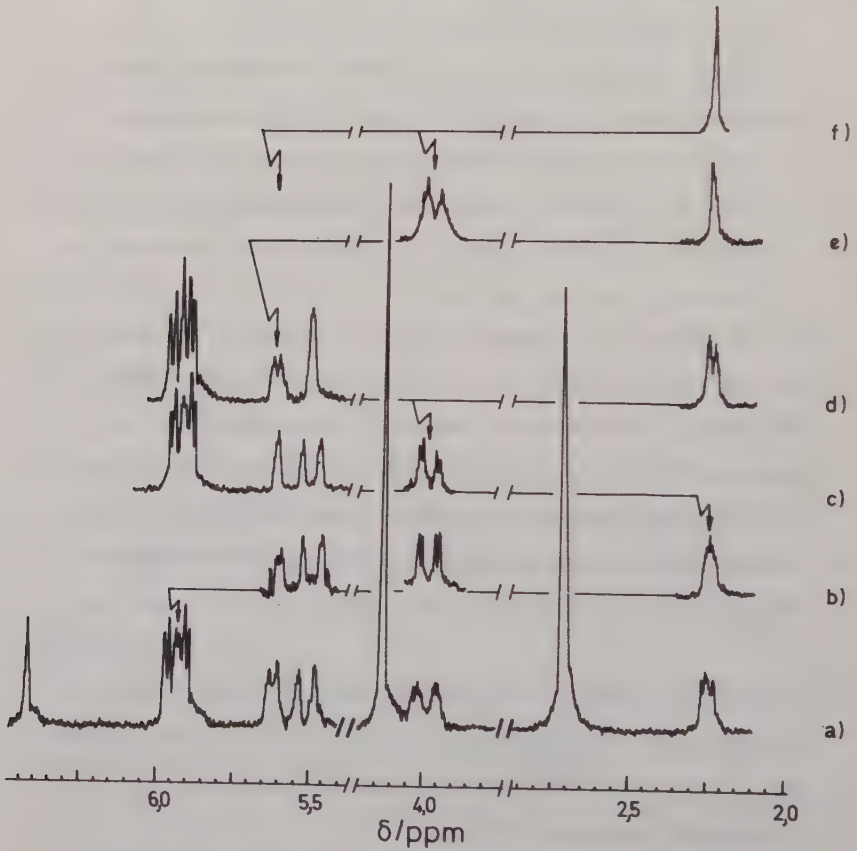
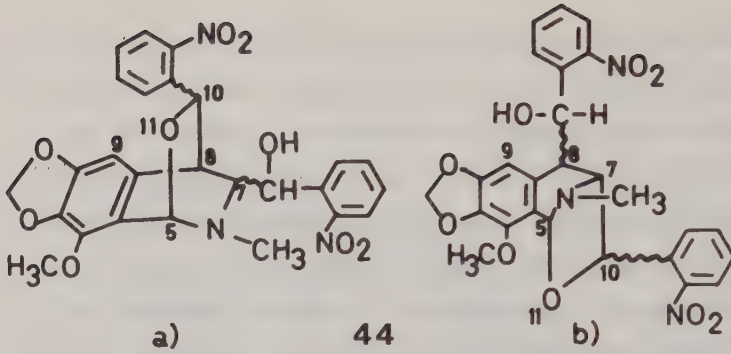


Abb. 4:  $^1\text{H}$ -100-MHz-Doppel- und Tripelresonanzspektren  
von **44** in  $\text{CDCl}_3$

Der Hinweis auf das Vorliegen der Form b) wurde bekräftigt durch Beobachtungen bei Doppel- und Tripelresonanzversuchen an **44**.

Abb. 4a zeigt zunächst einen Ausschnitt des 100 MHz-Protonenresonanzspektrums von **44** in  $\text{CDCl}_3$ .

Das Singulett bei 6,43 ppm entspricht dem aromatischen Proton des Cotarnins.

Innerhalb der beiden Dubletts für die Dioxymethylenprotonen bei 5,98 und 5,90 liegt das Signal des C-5-Protons bei 5,93 ppm mit einer Kopplung von etwa 1 Hz.

Die beiden Dubletts bei 5,61 und 5,51 ppm rühren von den "nitrobenzyllischen" Methinprotonen her.

Neben dem Singulett der Methoxygruppe bei 4,14 ppm liegt das Signal eines der Cotarninprotonen H-7 oder H-8 mit grober Dublettstruktur bei 3,98 ppm.

Das Singulett bei 2,70 ppm entspricht der N-Methylgruppe, während das Multiplett bei 2,24 ppm dem H-7 oder H-8 zuzuordnen ist.

Abb. 4b gibt das Spektrum wieder nach Einstrahlen der Resonanzfrequenz für das H-5 bei 5,93 ppm. Es vereinfacht sich daraufhin das Signal bei 3,98 ppm zum Doppeldublett.

Wird wie in Abb. 4c in die Resonanzfrequenz eines der heterocyclischen Kopplungspartner bei 2,24 ppm eingestrahlt, so bleibt die Doppeldublettstruktur bei 3,98 ppm erhalten. Gleichzeitig vereinfacht sich das Signal bei 5,61 ppm zum Singulett.

Aus Abb. 4d folgt, daß durch Einstrahlen bei 3,98 ppm das Signal des benachbarten Protons der  $\beta$ -Phenäthylamin-Teilstruktur bei 2,24 ppm zum Dublett mit  $J = 2\text{ Hz}$  vereinfacht wird. Der andere Kopplungspartner ist mit seinem Singulett bei 5,51 ppm erkennbar, während das dritte koppelnde Proton bei 5,93 ppm ein Singulett aufweist.

Im Beispiel der Abb. 4e wird durch Einstrahlen bei 5,61 ppm am Signal bei 2,24 ppm die Kopplungskonstante der Protonen H-7 und H-8 von ca. 1,5 Hz erkennbar.

Das in Abb. 4f gezeigte Tripelresonanzspektrum beweist schließlich mit einem Singulett bei 2,24 ppm, daß eines der beiden Protonen, H-7 oder H-8, nur mit seinen zwei Nachbarprotonen koppelt, das andere dagegen einen dritten Partner, nämlich das H-5 aufweist.

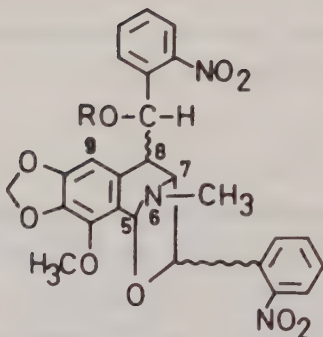
Als Erklärung für diese Tatsache kommen zwei Möglichkeiten einer Weitbereichskopplung in Frage. Einmal könnte der Wasserstoff H-8 über den Aromaten in eine "homobenzyllische Kopplung"

eintreten. Die bisher bekannten Daten<sup>38)</sup> sprechen aber wegen der Größe der Konstanten von ca. 0,5 Hz weniger dafür. Wahrscheinlicher dagegen ist eine W-Kopplung zwischen H-5 und H-7 über den Stickstoff hinweg.

Eine Wechselwirkung auf eines der "nitrobenzyllischen" Methinprotonen über den Sauerstoff scheidet nach den Doppelresonanzversuchen aus.

---

38) L.M. Jackman und S. Sternhell: "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2nd Edition, Pergamon Press, New York 1969, S. 331



44b: R= H

53b: R=  $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$

Das Signal bei 3,98 ppm ist demnach dem Proton H-7 zuzuordnen.

Diese Feststellung stimmt überein mit der Folgerung aus dem Spektrum von **53**, wonach geltend gemacht wurde, daß das bei höchstem Feld erscheinende Signal dem H-8 entspricht und infolgedessen die 5,7-verknüpfte N,O-Acetalstruktur b) zutrifft.

Um diese Aussage weiter zu bestätigen, wurde versucht, den sekundären Alkohol mit Kaliumhydroxid nach den Autoren Profft und Linde <sup>39)</sup> zu dehydratisieren. In der erwarteten Nitrobenzylidenverbindung wäre zumindest die Entfernung eines

---

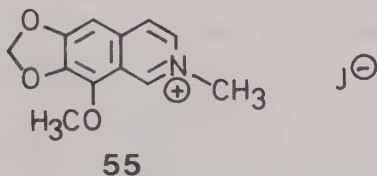
39) E. Profft und H.W. Linde, Chem. Ber. 93, 2561 (1960)

koppelnden Protons erreicht worden, und ein Vergleich der NMR-Spektren hätte weitere Hinweise auf die alternativen Strukturen von **44** geben können. Es trat aber unter den Reaktionsbedingungen lediglich Zersetzung der Substanz ein.

Ebenso erfolglos verliefen mehrere Versuche mit dem Ziel, den Alkohol des Substituenten von **44** in basischem Milieu zum Keton zu oxidieren\*. Es sollte auf diese Weise NMR-spektroskopisch der Einfluß auf das benachbarte Cotarninproton untersucht werden. Entweder war aber keine Reaktion oder ausschließlich Zersetzung festzustellen.

Ohne brauchbare Ergebnisse war auch die Umsetzung von **44** mit Methyljodid. Es trat selbst unter Rückfluß keine Reaktion ein.

Es war dabei erwartet worden, daß - neben einer eventuellen Spaltung - bei Erhalt der Acetalbindung der Einfluß des quaternisierten Stickstoffs eine vergleichsweise stärkere Tieffeldverschiebung des  $\alpha$ -ständigen Protons am C-7-Atom gegenüber H-8 bewirkt.



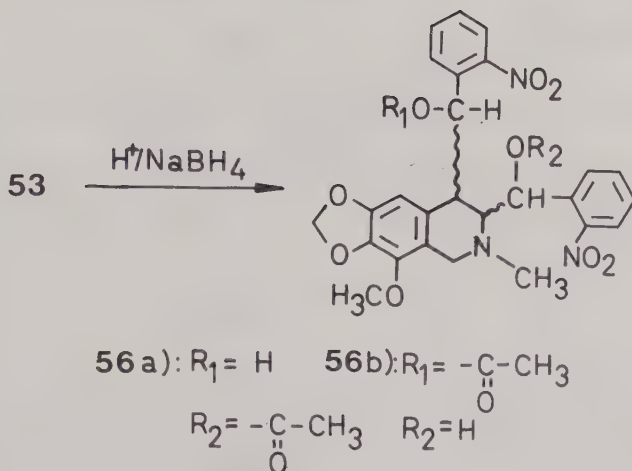
\* Die Beschreibung der angewandten Methoden erfolgt im experimentellen Teil auf S.117

Die Anwendung höherer Temperatur im Bombenrohr führte in 49prozentiger Ausbeute zu dem aromatisierten Derivat **55** des Cotarnins als einzigem isolierbaren Produkt.

Die mangelnde Bereitschaft des Stickstoffs zur Quaternisierung zeigte auch das Ausbleiben der Reaktion mit Fluorsulfonsäuremethylester.

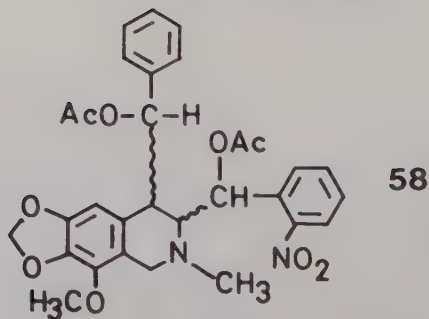
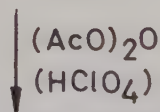
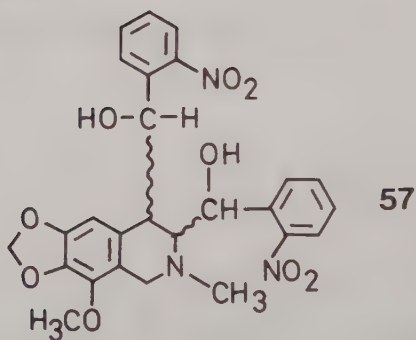
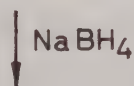
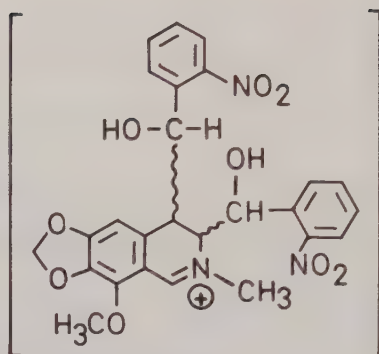
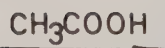
Zur näheren Erfassung der Struktur von **44** schien es sinnvoll, ein Derivat der Monoacetylverbindung **53** darzustellen, bei dem es möglich war, zu prüfen, ob nach einer Protonierung des Stickstoffs das Ringproton, welches mit dem exocyclischen Estermethinproton koppelt, infolge der geringen Abschirmung vergleichsweise zu tiefem Feld verschoben wird oder nicht.

Eine so gewonnene Aussage wäre beweisend für eine der Strukturen a) oder b).



Als geeignet für diese Untersuchung wurde die Verbindung **56** angesehen. Ob allerdings eine Darstellung aus **53** durch Reduktion der in saurer Lösung vorliegenden Imoniumstruktur mit Natriumborhydrid zu realisieren war, mußte zunächst am Beispiel von **44** geklärt werden.

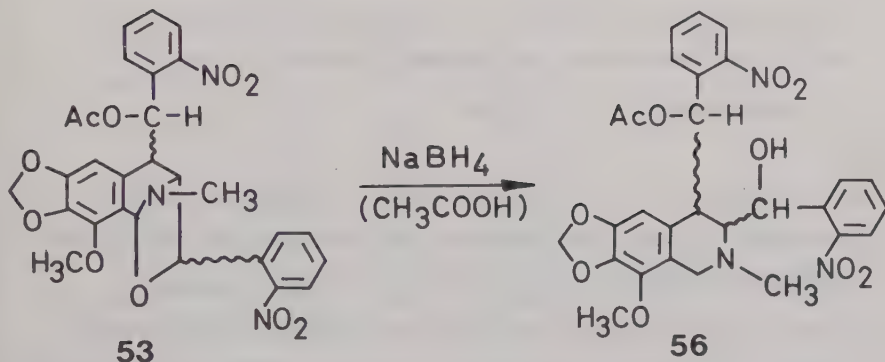
44



Die Umsetzung von **44** in Eisessig mit Natriumborhydrid führte auch zu einem neuen Produkt, das allerdings seiner Unlöslichkeit wegen nicht weiter untersucht werden konnte.

Die Identifizierung als **57** gelang erst durch anschließende Überführung in das lösliche Diacetat **58**.

Die Struktur als Hydrocotarninderivat ergab sich aus dem NMR-Spektrum in Chloroform, wo im Erwartungsbereich der "Benzylaminprotonen" bei 3,73 ppm ein Singulett mit der Intensität 2 registriert wurde.



Auf dieselbe Weise wie bei **44** gelang auch die Umsetzung von **53** mit Natriumborhydrid in Eisessig.

In der resultierenden Tetrahydroverbindung **56** ist der vorher die Acetalbindung eingehende Alkohol in der offenen Form irreversibel festgehalten.

Im Unterschied zu **53** wird die Substanz durch Säureeinfluß strukturell nicht verändert, so daß hier über die vergleichenden NMR-Daten eine endgültige Aussage zugunsten der 5,7-verknüpften Oxazolidinstruktur b) möglich wurde.

Im 220 MHz-Protonenresonanzspektrum von **56** in Deuterochloroform waren die Signale der exocyclischen Methinprotonen getrennt zu erkennen.

Das Estermethinproton zeigte ein Dublett bei 6,27 ppm mit  $J \approx 6$  Hz, das Methinproton des sekundären Alkohols ein angespaltenes Singulett bei 5,49 ppm.

Die "Cotarninprotonen" H-7 und H-8 hatten aufgrund der neuen sterischen Situation nun eine gemeinsame Resonanzlage bei 3,36 ppm. Das wurde durch Doppelresonanzversuche im 100 MHz-Spektrum bewiesen, wo sowohl das Einstrahlen der Resonanzfrequenz in das Signal bei 6,27 ppm als auch bei 5,49 ppm einen Effekt bei 3,36 ppm verursachte.

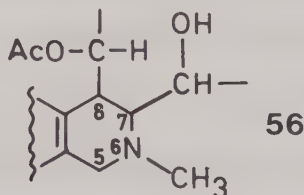
Umgekehrt vereinfachten sich die Dubletts bei 6,27 und 5,49 ppm zum Singulett, als in das Signal der Protonen H-7 und H-8 bei 3,36 ppm eingestrahlt wurde.

Abb. 5: Chemische Verschiebungen von Protonen im 220 MHz-

NMR-Spektrum von **56**

A: in  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  ppm)

B: in  $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOD}$  ( $\delta$  ppm)



|                   | A    | B    | B-A  |
|-------------------|------|------|------|
| AcO-C-H           | 6,27 | 6,37 | 0,10 |
| HO-C-H            | 5,49 | 5,97 | 0,48 |
| H-8               | 3,36 | 3,91 | 0,55 |
| H-7               | 3,36 | 4,24 | 0,88 |
| N-CH <sub>3</sub> | 2,71 | 3,51 | 0,80 |
| H-5a              | 4,02 | 4,93 | 0,91 |
| H-5b              | 3,57 | 4,18 | 0,61 |

} Mittelwert 0,76

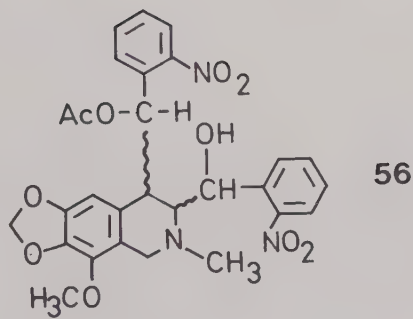
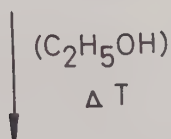
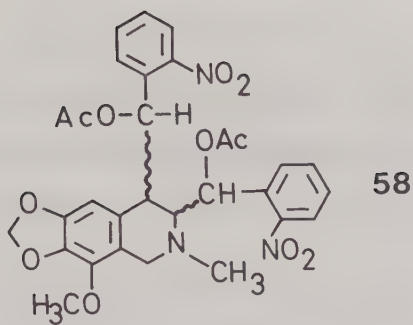
Nach Zugabe von deuterierter Trifluoressigsäure zeigte sich erwartungsgemäß, daß die Protonen in Nachbarstellung zum Stickstoff aufgrund der veränderten elektronischen Umgebung eine verminderte Abschirmung erfahren und stärker zu tieferem Feld verschoben werden als die weiter entfernten.

Dabei spielt die sterisch bedingte Lage zur positiven Ladung, wenn auch weniger stark, eine Rolle, wie die unterschiedlichen Differenzen der Verschiebungen für die C-5-Protonen beweisen. Das Mittel beträgt in diesem Fall 0,76 ppm, vergleichbar mit dem Wert für die frei drehbare N-Methylgruppe von 0,80 ppm. Noch größer ist die Differenz von 0,88 ppm für den Wasserstoff H-7.

Dagegen ist H-8 nur noch um 0,55ppm verschoben.

Infolgedessen tritt eine Separierung der vorher überlagerten Signale von H-7 und H-8 ein, sodaß die bereits erwähnte Kopplung von  $J \approx 6$  Hz des Ester-Methinprotons bei dem durch Protonierung des Stickstoffs weniger stark beeinflussten H-8 erkennbar wird.

Daraus ergibt sich schlußfolgernd für die Verbindung **43** und **44** die 5,7-verknüpfte N,O-Acetalstruktur.



Ein weiterer unabhängiger Beweis für diese Strukturfestlegung konnte aus der Tatsache gewonnen werden, daß sich Ester von  $\alpha$ -Aminoalkoholen unter Nachbargruppenbeteiligung des tertiären Stickstoffs durch Alkoholyse spalten lassen<sup>40)</sup>.

Das auf diese Weise aus **58** erhaltene Produkt erwies sich als identisch mit der aus **44** durch Acetylierung und Reaktion mit Borhydrid entstandenen Verbindung **56**.

---

40) T. Eckert, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 527 (1963)

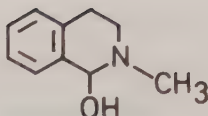
In der Originalveröffentlichung von Robinson<sup>5)</sup> wird über die allgemeine Kondensationsreaktion aromatischer Aldehyde mit Cotarnin berichtet.

Nach Dey und Kantam<sup>31)</sup> ist die Anwendungsmöglichkeit eingeschränkt auf den Einsatz von aromatischen Nitroaldehyden. Erwähnt werden aber nur die Kondensationsprodukte aus den entsprechenden o- und m-Verbindungen.

Der Versuch mit p-Nitrobenzaldehyd zeigte, daß kein vergleichbares Ergebnis erhalten werden konnte.

Unter Variation des Lösungsmittels wurde die Reaktion von Cotarnin (37) und 6-Nitropiperonal (38) in Benzol durchgeführt. Es konnte zwar eine Umsetzung festgestellt werden, aber die Bildung des "Robinson-Produktes" 43, wie sie in Äthanol beobachtet wurde, blieb völlig aus.

Erneut wurde jetzt unter Beibehaltung des Lösungsmittels Äthanol eine dem Cotarnin analoge Carbinolaminverbindung eingesetzt.



59

Die Verbindung **59** besitzt gegenüber Cotarnin eine vereinfachte Carbinolaminstruktur. Zur Bildung eines Kondensationsproduktes mit o-Nitrobenzaldehyd waren die notwendigen funktionellen Gruppen nach den bisherigen Erfahrungen bei der Umsetzung in Äthanol damit vorhanden.

Neben dem Auftreten von Polymerisaten trat aber keine Reaktion ein, denn es war nur Ausgangsmaterial festzustellen.

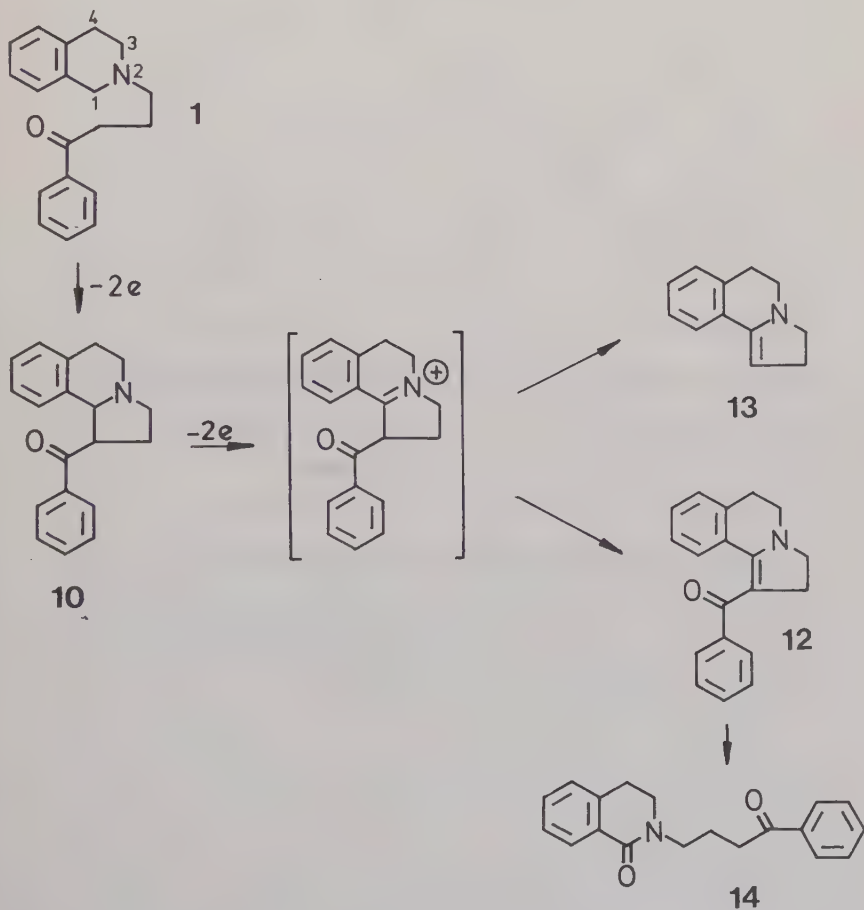
Aus den beiden letzten Versuchen ergeben sich die Grenzen der Anwendbarkeit dieser von Robinson beschriebenen Umsetzung. Offensichtlich ist der elektronische Einfluß von Alkoxygruppen am aromatischen Teil der Pseudobasen, sowie die Polarität des Lösungsmittels auf das Gleichgewicht zwischen undissoziiertem Carbinolamin und dissoziierter Form als Imoniumhydroxid<sup>41)</sup> von wesentlicher Bedeutung für das Gelingen einer derartigen Reaktion.

---

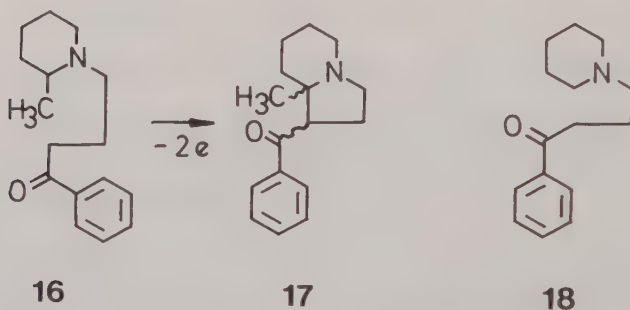
41) D. Beke: "Heterocyclic Pseudo Bases" in "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. 1, A.R. Katritzky (Ed.), Academic Press, New York 1963, S. 167

# Zusammenfassung

Die Möglichkeit der Reaktionsbeteiligung von CH-aciden Nachbargruppen bei der Quecksilber(II)-AedTA-Dehydrierung von tertiären cyclischen Aminen wurde an entsprechenden Amino-  
ketonen untersucht.

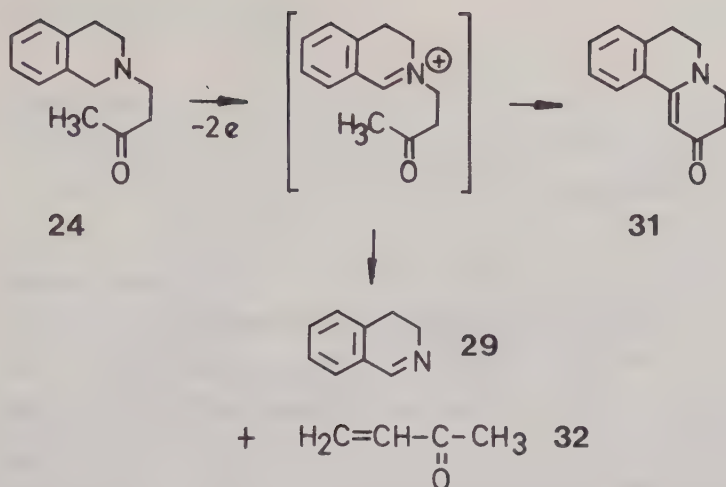


Bei dem  $\gamma$ -Aminoketon **1** erfolgt die Dehydrierung nur in die 1-Position des Tetrahydroisochinolin-Anteils, weshalb durch intramolekulare Mannichreaktion die Bildung des Indolizidins **10** resultiert. Unter weiterem 2-Elektronenentzug entsteht eine Imoniumverbindung, die sich als vinyloges Säureamid **12** stabilisiert oder unter Hydrolyse in das Lactam **14** bzw. durch Fragmentierung in das Enamin **13** übergeht.



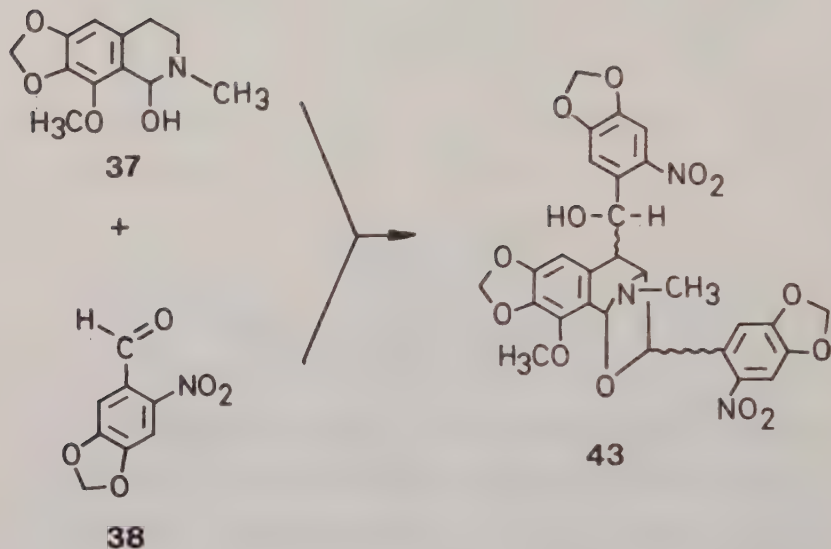
Blockiert man die Möglichkeit einer weiteren Dehydrierung durch ortho-Substitution z.B. in **16**, so resultiert ausschließlich das Cyclisierungsprodukt **17** als Diastomerengemisch.

Bei Einsatz des C-unsubstituierten Piperidinderivats **18** ist zwar die Nachbargruppenbeteiligung durch den Nachweis eines Lactams gesichert, aber aufgrund des Imonium-Enamin-Gleichgewichts resultiert ein sehr komplexes Reaktionsgemisch.



Bei dem  $\beta$ -Aminoketon **24** liefert die Hg(II)-AcDTA-Dehydrierung unter Cyclisierung und 4-Elektronenentzug das Produkt **31**. Gleichzeitig findet unter den Umsetzungsbedingungen eine Eliminierung aus dem primären Dehydrierungsprodukt zu 3,4-Dihydroisochinolin statt, die als Konkurrenzreaktion zur weiteren Dehydrierung abläuft.

Bei  $\alpha$ -Aminoketonen tritt infolge Aktivierung der  $\alpha$ -Methylengruppe durch die Carbonylfunktion die Dehydrierung ausschließlich in die Seitenkette ein, so daß die Imoniumverbindung hydrolysiert und kein Nachbargruppeneffekt möglich ist.



Die in der Literatur angegebene Struktur für die Verbindung aus 6-Nitropiperonal und Cotarnin wurde als falsch erkannt. Aufgrund umfangreicher Abbaureaktionen und spektroskopischer Untersuchungen konnte für das Produkt die Konstitution **43** bewiesen werden. Durch Modellversuche wurde die Anwendungsbreite der Reaktion ermittelt.

## Beschreibung der Versuche

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte sind, wenn nichts anderes vermerkt, am Linström-Block ermittelt und unkorrigiert angegeben.

### Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor der Fa. I. Beetz, Kronach, und im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

### IR-Spektren

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit KBr-Preßlingen im Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421.

### NMR-Spektren\*

Die Kernresonanzspektren wurden mit den Geräten Varian A-60, HR-SC 220, XL-100, HA-100 und Bruker HX-90 in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Die Aufnahme der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren erfolgte im Varian-Gerät CFT-20. Tetramethylsilan diente als innerer Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der  $\delta$ -Skala angegeben.

### Massenspektren

Aufnahme im Varian Massenspektrometer CH7.

Die Ionisationsspannung betrug 70 eV.

\* Herrn Dr. Wendisch, Bayer AG, danke ich für die Aufnahme und Diskussion von Spektren.

### UV-Spektren

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit den Spektralphotometern Beckman DB-G und Zeiss PMQ II. Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Substanzen in Methanol-Uvasol (Merck) als Lösungsmittel vermessen.

### Dünnschichtchromatographie

Es wurden mit Kieselgel F 254 beschichtete DC-Alufolien "Merck" und Glasplatten "Woelm" mit einer Schichtung aus  $\text{SiO}_2$  F 254 verwendet. Mit folgenden Fließmitteln wurde gearbeitet (Laufstrecke 10 cm):

- Fließmittel I: Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), Benzol, Aceton, konz. Ammoniak (60+60+30+1)
- II: Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), Aceton, konz. Ammoniak (90+60+1)
- III: Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), Aceton, konz. Ammoniak (90+60+0,5)
- IV: Äther, Benzol, Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), konz. Ammoniak (60+40+40+0,5)
- V: Chloroform, Methanol, Benzol, Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), konz. Ammoniak (40+40+40+30+1)
- VI: Chloroform, Äther, konz. Ammoniak (90+60+0,5)
- VII: Äther, Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ), Benzol, Äthanol, konz. Ammoniak (60+40+40+10+0,5)

Die Angaben entsprechen Volumenverhältnissen.

Die Detektion erfolgte durch:

- a) UV-Löschung bei 254 nm und 350 nm
- b) Joddampf
- c) Dragendorff's Sprühreagenz
- d) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Sprühreagenz

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierungen

In Anlehnung an die übliche Methode<sup>42)</sup> wurden 2,0 g Amin in 40 ml 99,5prozentigem Äthanol gelöst und zu einer Lösung des Quecksilber(II)-AeDTA-Komplexes in 40 ml Wasser gegeben. Darauf wurde eine Stunde unter Stickstoffeinleitung bei 80° Wasserbadtemperatur gerührt. Die Isolierung der Produkte wurde nach Abfiltrieren des Ansatzes und Destillation des Äthanol im Vakuum durchgeführt.

Das ausgeschiedene Quecksilber wurde rhodanometrisch bestimmt.

---

42) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim)  
302, 291 (1969)

Darstellung von 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-butyrophenon (1)

In einem Dreihalskolben wurden 25,8 g (0,194 Mol) frisch destilliertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 35,3 g (0,194 Mol) frisch destilliertes 4-Chlorbutyrophenon, 78,7 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 50 ml Benzol unter starkem Rühren mit einem KPG-Rührer fünf Stunden am Rückfluß erhitzt. Während der Reaktion wurden gelegentlich kleine Portionen Benzol hinzugefügt, um ein Festbacken des Kaliumcarbonats zu verhindern. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag auf einer Büchner-Mutsche gesammelt und zehnmal mit warmen Aceton ausgewaschen. Die vereinigten Benzol- und Acetonlösungen wurden im Vakuum fast vollständig eingeeengt. Der nach kurzer Zeit ausfallende Kristallbrei wurde abgenutscht und mit Petroläther (Sdp. 50/70°C) gewaschen. Nach Umkristallisieren in demselben Lösungsmittel wurden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 28,7 g (53% d. Th.)

Schmp.: 61,5°

IR-Spektrum: 1675  $\text{cm}^{-1}$  (aromat. C=O-Valenz)

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max.}}$  241 nm,  $\log \epsilon = 4,12$

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,03 - 7,80 m (2) arom. H;  
 7,50 - 6,93 m (7) arom. H; 3,65 s (2)  $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$ ; 3,15 - 2,50  
 m (8)  $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{/ O-C-CH}_2$ ; 1,85 - 2,25 m (2) 2H an Butyro-  
 phenon-C-3

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$  (279,3) Ber.: C: 81,71 H: 7,55 N: 5,01  
 Gef.: C: 81,88 H: 7,49 N: 5,07

### Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1

2,0 g **1** wurden mit 8 Oxidationsäquivalenten dehydriert, wobei  
 sich sofort Quecksilber abschied und sich die Lösung gelb färbte.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 286,4 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$   
 Gef.: 291,6 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

In die abgekühlte, vom Niederschlag abfiltrierte Lösung wurde  
 Schwefelwasserstoff bis zur vollständigen Fällung des über-  
 schüssigen Quecksilbers eingeleitet. Der Sulfidniederschlag  
 wurde abgesaugt, zehnmal mit Methanol ausgewaschen, Filtrat  
 und methanolische Lösung vereinigt und im Vakuum eingengt.  
 Die wäßrige Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak versetzt  
 und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen  
 Phase mit Magnesiumsulfat und Destillieren des Lösungsmittels  
 im Vakuum blieben 750 mg Substanzgemisch zurück. Im DC (FMI)  
 neben Verunreinigungen drei Substanzflecke mit RF 0,50; 0,33  
 und 0,18.

2,3,5,6-Tetrahydropyrrolo [2,1-a] isochinolin (13)

Die vorher mit Chloroform extrahierte ammoniakalisch-wäßrige Lösung wurde mit 15prozentiger Natronlauge versetzt. Der dabei ausfallende Niederschlag wurde mit Äther ausgeschüttelt. Hieraus konnten 400 mg (32% d. Th.) einer klaren, öligen Substanz isoliert werden, die sich auch im Vakuumexsiccator innerhalb weniger Minuten rot färbte. Es wurde deshalb zur weiteren Charakterisierung der Base in Äthanol das Perchlorat hergestellt, dessen Lösung in Aceton mit Kohle entfärbt und mit Filtercel zum Sieden erhitzt wurde. Aus der filtrierten, abgekühlten Lösung schieden sich auf Zusatz von Äther farblose, durchsichtige Kristalle ab.

2,3,5,6-Tetrahydro-1H-pyrrolo [2,1-a] isochinolinium-perchlorat  
Schmp.: 107 - 108° (Aceton/Äther)

Massenspektrum:  $M^+$  Kation - 1 = 171

IR-Spektrum des Perchlorats: 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C-N $^+$ )

NMR-Spektrum des Perchlorats ( $\text{AsCl}_3$ ):

8,30 - 7,67  $\text{m}$  (4) arom. H; 4,90 - 3,50  $\text{m}$  (8); 3,17 - 2,50  $\text{m}$

(2) H-2

UV-Spektrum des Perchlorats:  $\lambda_{\text{max}}$  273 nm,  $\log \epsilon = 4,14$   
Schulter bei 315 nm

Nach Zugabe von einem Tropfen "Öllauge":

$\lambda_{\text{max}}$  292 nm,  $\log \epsilon = 3,77$

Weitere Lauge bewirkt keine Chromophoränderung.

$C_{12}H_{14}N]^+ ClO_4^-$  (271,6) Ber.: C: 53,06 H: 5,18 N: 5,15  
Gef.: C: 52,96 H: 5,12 N: 5,28

#### Benzoessäure

Die nach Extraktion von **7** verbleibende alkalische wäßrige Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure unter Kühlung angesäuert. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther blieb der größte Teil des weißen Niederschlages, der aus freier ÄDTA bestand, ungelöst. Die Ätherfraktionen hinterließen nach Destillation 400 mg weißer Kristalle, die nach Sublimation in Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektrum mit Benzoessäure identisch waren.

Ausbeute: 45% d.Th.

#### 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-on-2-yl)-butyrophenon (14)

Das aus der ammoniakalisch gemachten Dehydrierungslösung mit Chloroform ausgeschüttelte Substanzgemisch wurde in Äther und 2prozentiger Salzsäure aufgenommen, die Salzsäurelösung noch mehrmals mit Äther (300 ml) extrahiert und die gesammelten Ätherfraktionen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Destillieren des Lösungsmittels blieben 150 mg

Rohsubstanz zurück. Der Kolben wurde sooft mit Petroläther (Sdp. 50/70° C) ausgekocht, bis dieser beim Verdunsten keinen Rückstand mehr hinterließ. Nach Eindampfen der Auszüge wurden 50 mg einer weißen Substanz erhalten. Die aus mehreren Ansätzen gewonnene petrolätherlösliche Fraktion wurde in Aceton/Äther 1:2 gelöst und über eine kurze Säule von Aluminiumoxid (neutral, Akt.-Stufe I) gereinigt und aus Äther/Petroläther (Sdp. 40° C) umkristallisiert.

Ausbeute: 3% d. Th.

Schmp.: 92 - 93°

Molekulargewicht: 293 (massenspekttrisch)

IR-Spektrum    1685  $\text{cm}^{-1}$  (aromat. C=O-Valenz)  
                  1640  $\text{cm}^{-1}$  (Lactam-C=O)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,17 - 7,80 m (3) aromat. H; 7,67 - 7,00 m (6) aromat. H; 3,88 - 3,50 m (4); 3,27 - 2,80

Quadruplettstruktur (4); 2,35 - 1,83 m (2) 2 H an Butyrophenon-C-3

|                                                 |       |    |       |    |      |    |      |
|-------------------------------------------------|-------|----|-------|----|------|----|------|
| $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (293,3) | Ber.: | C: | 77,80 | H: | 6,51 | N: | 4,77 |
|                                                 | Gef.: | C: | 77,65 | H: | 6,21 | N: | 4,71 |

1 Benzoyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-pyrrolo [2,1-a] isochinolin(10)

Die nach der Extraktion des Lactams zurückbleibende salzsaure Lösung wurde ammoniakalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Das eingedampfte Konzentrat wurde auf eine Säule von 80 g Aluminiumoxid (basisch, Akt.-Stufe I, Durchmesser 4,1 cm) gegeben und mit Äther eluiert, bis das Filtrat nicht mehr basisch reagierte. Es konnten 250 mg der Base als farbloses Öl gewonnen werden. Da sich die Substanz an der Luft zersetzt, wurde in Äthanol das Perchlorat hergestellt.

Ausbeute: 12 % d. Th.

Perchlorat: farblose Kristalle

Schmp. (Mettler FP 1):  $163,4^{\circ}$  (Äthanol/Äther)

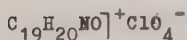
Molekulargewicht: 277 (massenspektrometrisch bei ein-  
gesetztem Perchlorat)

IR-Spektrum des Perchlorats:  $1685\text{ cm}^{-1}$  (aromat. C=O-Valenz)

UV-Spektrum des Perchlorats:  $\lambda_{\text{max.}}$  244 nm,  $\log \epsilon = 4,16$

**NMR-Spektrum der Base (CDCl<sub>3</sub>):**

8,08 - 7,83 m (2) aromat. H; 7,63 - 7,30 m (3) aromat. H;  
 7,23 - 6,65 m (4) aromat. H; 4,37 d (1) H-10b,  $J_{10b,1} = 8,5$  Hz  
 4,16 - 3,66 m (1); 3,45 - 1,50 m (8)



Ber.: C: 60,42 H: 5,32 N: 3,70

Gef.: C: 60,40 H: 5,30 N: 3,70

Quecksilber (II)-AeDTA-Dehydrierung von 10

250 mg der aus dem Salz freigesetzten Base **10** wurden mit 4 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-AeDTA dehydriert. Es konnten nach der vorher beschriebenen Aufarbeitung 120 mg **12** und 50 mg **13** isoliert werden. Die Identifizierung erfolgte in unterschiedlichen Fließmittelsystemen.

1-Benzoyl-2,3,5,6-tetrahydro-pyrrolo [2,1-a] isochinolin (12)

Die bei der Säulenchromatographie während der Ätherelution von **10** am Start gebliebene gelbe Substanz wurde mit Chloroform eluiert und das Fließmittel abdestilliert. Dabei fielen 300 mg von **12** an, das nach Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther (Sdp. 40°C) orangefarbene Kristalle lieferte.

Ausbeute: 15% d.Th.

Schmp.: 133 - 135°

Molekulargewicht: 275 (massenspektrometrisch) s. Abb. 1 auf S. 18

IR-Spektrum: 1595  $\text{cm}^{-1}$ ; 1574  $\text{cm}^{-1}$ ; 1566  $\text{cm}^{-1}$ ; 1548  $\text{cm}^{-1}$ ; 1499  $\text{cm}^{-1}$ ;  
1480  $\text{cm}^{-1}$ ; 1448  $\text{cm}^{-1}$ ; 1423  $\text{cm}^{-1}$

UV-Spektrum (Cyclohexan):  $\lambda_{\text{max.}}$  248 nm,  $\log \epsilon = 4,13$

$\lambda_{\text{max.}}$  390 nm,  $\log \epsilon = 3,96$

in Methanol:  $\lambda_{\text{max.}}$  255 nm,  $\log \epsilon = 4,06$

Schulter bei 280 nm;  $\lambda_{\text{max.}}$  403 nm,  $\log \epsilon = 4,15$

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

7,86 - 6,67 m (9) arom. H; 3,85 - 2,70 m (8)

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}$  (275,3) Ber.: C: 82,88 H: 6,22 N: 5,08

Gef.: C: 82,82 H: 6,13 N: 5,30

1-Benzoyl-2,3,5,6-tetrahydro-1H-pyrrolo [2,1-a] isochinolinium-  
perchlorat (11)

Die Base **12** wurde in wenig Äthanol gelöst und tropfenweise mit 7prozentiger Perchlorsäure bis zum Umschlag von Kongopapier versetzt. Dabei entfärbte sich die anfangs orangefarbene Lösung. Nach Zugabe von Äther bildete sich ein Niederschlag von schwach gefärbten Kristallen.

Schmp.: 141 - 143° (Äthanol)

IR-Spektrum:  $1663\text{ cm}^{-1}$ ;  $1643\text{ cm}^{-1}$

UV-Spektrum (Methanol + 2 Tropfen Salzsäure):

$\lambda_{\text{max.}}$  252 nm,  $\log \epsilon = 4,04$ ;  $\lambda_{\text{max.}}$  282 nm,  $\log \epsilon = 3,94$

NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

8,27 - 7,88 m (2) arom. H; 7,88 - 7,25 m (7) arom. H;

6,16 Dublettstruktur (1) H-1, nach Zugabe von  $\text{CF}_3\text{COOD}$  partieller Austausch, bei weiterer Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$  vollständiger Austausch;

4,60 - 3,90 m (4) H-3/H-5; 3,60 - 2,15 m (4) H-2/H-6

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_7^+ \text{ClO}_4^-$  (375,8) Ber.: C: 60,72 H: 4,83 N: 3,72

Gef.: C: 60,87 H: 4,86 N: 3,86

### Versuch der alkalischen Hydrolyse von 12

Eine wäßrige Lösung von **12** wurde mit 15prozentiger Natronlauge auf pH 10 gebracht und bis zum Eintreten der Farblosigkeit bei  $80^\circ$  gerührt. Nach dem Abkühlen und Zugabe von verdünnter Salzsäure bis pH 3 wurde mit Äther ausgeschüttelt. Die anfallende gereinigte Substanz war in Molmasse, Massenfragmentierung, Schmelzpunkt, IR-Spektrum und dc identisch mit dem Lactam **14** aus dem Dehydrierungsansatz von **1**. RF von **14**: 0,50, FM I.

### Umsetzung von 12 mit Hydroxylamin-hydrochlorid

**12** wurde in pyridin-äthanolischer Lösung eingesetzt. Nach 30minütigem Erwärmen bei 40-50° ergab die dc-Untersuchung in FM I den Zerfall der Substanz in mehrere Produkte. Nicht umgesetzte Ausgangsverbindung war nur noch in geringer Menge nachzuweisen.

### Versuch der Reduktion von 12

Entsprechend <sup>15),16)</sup> wurde das Enaminoketon während 1 3/4 Stunden mit 98prozentiger Ameisensäure bei 70° gerührt. DC konnte nur Ausgangssubstanz, aber kein **10** festgestellt werden. (FM I)

### Darstellung von 4-( $\alpha$ -Pipicolino)-butyrophenon (16)

Die Darstellung erfolgte in der für **18** beschriebenen Weise bei einer Reaktionszeit von 14 Stunden.

Eingesetzte Mengen: 4-Chlorbutyrophenon 36,4 g (0,2 Mol)

2-Methylpiperidin 50,0 g (0,5 Mol)

Rohausbeute: 31,2 g (63,7% d.Th.)

Farbloses Öl vom Sdp. 0,4 148°

Hydrochlorid: Schmp. 182 - 184° (Äthanol) Lit.<sup>43)</sup>: 175 - 178°

IR-Spektrum des Hydrochlorids: 1680 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=O-Valenz)

NMR-Spektrum der Base (CDCl<sub>3</sub>):

8,10 - 7,85 m (2) aromat. H; 7,67 - 7,30 m (3) aromat. H;

3,20 - 1,20 m (15); 1,15 - 0,95 d (3) -CH<sub>3</sub>, J = 6Hz

---

43) S.M. Mc Elvain und T.P. Carney, J. Am. Chem. Soc. 68, 2592 (1946)

$C_{16}H_{24}NO]^+ Cl^-$  (281.7)      Ber.: C: 68,19   H: 8,57   N: 4,96  
Gef.: C: 68,21   H: 8,53   N: 4,96

Quecksilber-(II)-AcDTA-Dehydrierung von 16

Die Dehydrierung von 2,0 g der Base **16** erfolgte mit 4 Oxidations-  
äquivalenten bei einer Reaktionszeit von 40 Minuten.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv.      Ber.: 326,0 ml 0,1 N  $NH_4SCN$   
Gef.: 200,8 ml 0,1 N  $NH_4SCN$

Es konnten nach üblicher Aufarbeitung aus alkalischer Lösung 1,9 g  
Substanz mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Die Chloroform-  
lösung wurde bis auf etwa 20 ml eingeeengt, dann mit 2prozentiger  
Salzsäure mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten Salzsäurefraktio-  
nen alkalisiert und nach Sättigung mit Natriumchlorid mit Äther  
extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Destillieren des  
Lösungsmittels wurden 1,0 g Basenfraktion erhalten.  
Ausgangssubstanz war nicht mehr vorhanden (dc FM II).

Die Neutralstoffe bestanden aus 9 Substanzen, die dc mit etwa glei-  
cher Intensität auftraten, sodaß auf eine weitere Trennung verzichtet  
wurde (FM II).

1-Benzoyl-8a-methyl-perhydro-indolizin (17)

Die Basenfraktion bestand im DC weitgehend aus zwei Hauptprodukten mit den RF-Werten von 0,60 und 0,28 (FM II). Die Isolierung des Stoffes mit der größeren Laufstrecke gelang durch Trennung von 800 mg Basengemisch auf einer Säule von 174 g Kieselgel (Korngröße 0,063·0,2 mm) mit Fließmittel II. Nach einem Durchlauf von 100 ml zeigten die anschließend abgenommenen Fraktionen 46 - 71 dc die einheitliche Substanz. Eine Probe davon ergab bei massenspektrometrischer Untersuchung den Molpeak von  $M^+ = 243$ , entsprechend einer einfachen Dehydrierung. Die Menge der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Reinfraction betrug 500 mg.

Eine Destillation der Base am Kühlfinger bei 100 - 120°/0,2 Torr verursachte das Wiederauftreten des vorher abgetrennten zweiten Hauptproduktes mit dem geringeren RF-Wert.

Dieses konnte präparativ von mehreren Dünnschichtplatten isoliert werden und wies im Massenspektrum ebenfalls die Molmasse 243 auf. Außerdem war die Fragmentierung identisch mit der des anderen Diastereomeren. Auch hier konnte nach Erwärmen einer Lösung der dc-einheitlichen Verbindung das andere Diastereomere wieder festgestellt werden.

Ausbeute: 50% d.Th.; Verhältnis ca. 60% (RF 0,60), 40% (RF 0,28)

Pikrat: aus äthanolischer Lösung gelbe Kristalle vom Schmp.

150 - 152° (Chloroform/Äther)

Nach dc-Analyse (FM II) das Salz des Diastereomerengemisches

NMR-Spektrum des Pikrates in  $\text{CDCl}_3$ :

10,40 breit (1)  $\text{N}^+\text{H}$  (austauschbar); 8,85 s (2) arom. H des Pikrat-anions; 8,15 - 7,30 m (5) arom. H; 5,00 - 1,10 (16)

Wegen geringer Löslichkeit in  $\text{CDCl}_3$  tritt schlechte Auflösung ein.

Bei Messung in  $\text{DMSO}-d_6$ :

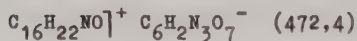
9,35 breit (1)  $\text{N}^+\text{H}$  (austauschbar); 8,62 s (2) arom. H des Anions;

8,25 - 7,46 m (5) arom. H; 4,65 - 4,19 m (1); 4,19 - 2,93 m (4)

unter dem Signal des Wassers aus dem Lösungsmittel bei ca. 3,30;

2,93 - 2,10 m (2) unter DMSO-Signal bei 2,53; 2,10 - 1,39 m (6);

Bei 1,24 erscheint die Methylgruppe eines Diastereomeren als Singulett, das des anderen ist verdeckt durch die Signale der Ringprotonen.



Ber.: C: 55,93 H: 5,11 N: 11,86

Gef.: C: 55,41 H: 4,81 N: 12,08

#### Darstellung von 4-Piperidino-butyrophenon (18)

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer wurden 36,4 g (0.2 Mol)

frisch destilliertes 4-Chlorbutyrophenon und 38,0 g (0.45 Mol)

Piperidin in 40 ml Toluol sechs Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach

Abkühlen des Reaktionsansatzes wurde vom ausgefallenen Hydrochlorid

abgesaugt, mit Äther nachgewaschen, und die vereinigten organischen

Phasen mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die salzsaure wäßrige

Lösung wurde mit Natronlauge alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt.

Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Base destilliert.

Ausbeute: 36,0 g (78% d.Th.)

Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,2</sub> 134,5°

Hydrochlorid: Schmp. 182 - 184° (Äthanol/Äther)

IR-Spektrum des Hydrochlorids: 1680 cm<sup>-1</sup> (aromat. C=O-Valenz)

NMR-Spektrum der Base (CDCl<sub>3</sub>):

8,10 - 7,80 m (2) aromat. H; 7,60 - 7,30 m (3) aromat. H; 3,15 - 2,80 t 2 H an Butyrophenon-C-2; 2,55 - 1,25 m (14)

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO]<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup> (267,7) Ber.: C: 67,26 H: 8,26 N: 5,23

Gef.: C: 67,27 H: 8,13 N: 5,17

### Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung von 18

1,0 g **18** wurde mit 8 Oxidationsäquivalenten dehydriert. Nach drei Minuten setzte Quecksilberabscheidung ein, während sich der Ansatz braun färbte.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 173,2 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN

Gef.: 130,8 ml 0,1 N NH<sub>4</sub>SCN

Nach Beendigung der Reaktion konnten aus ammoniakalischer Lösung 850 mg Substanz in Form eines braun gefärbten Öls isoliert werden. Im FM II wurden etwa zehn, zum Teil ineinander übergehende Substanzflecke registriert. Bei Dehydrierung von 2,0 g **18** mit 4 Oxidationsäquivalenten konnte keine wesentliche Veränderung des DC-Befundes festgestellt werden.

Durch Zugabe von Wasser zum isolierten Reaktionsgemisch und 0,1 N Salzsäure bis pH 3 konnten die Neutralstoffe mit Äther ausgeschüttelt werden. Die Menge betrug 150 mg und bestand dc aus einem Hauptprodukt neben zwei weiteren Substanzen als Verunreinigungen. Das Öl konnte auf Zugabe von unterschiedlichen Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation gebracht werden.

DC: RF 0,44 (FM II)

Ausbeute: berechnet als 4-(Piperidin-2-on-1-yl)-butyrophenon (21)  
ca. 10% d.Th.

IR-Spektrum der rohen Neutralstofffraktion ( $\text{CHCl}_3$ ):

$1680 \text{ cm}^{-1}$  (aromat. C=O-Valenz);  $1622 \text{ cm}^{-1}$  stark (Lactam-C=O)

#### Umsetzung der Neutralstoffe mit Hydroxylamin-hydrochlorid

850 mg der aus mehreren Ansätzen gewonnenen Substanz wurden in pyridin-äthanolischer Lösung mit 1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und drei Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Äther, der noch durch Waschen mit Wasser von Pyridin befreit wurde, zeigte sich dc vollständige Umsetzung des Hauptbestandteils mit RF von 0,44. Das Reaktionsprodukt (RF 0,31 FM II) konnte aus Äther, absolutem Benzol und Äthanol auf Zugabe von Petroläther (Sdp.  $50/70^\circ\text{C}$ ) in allen Fällen nur als harziger Niederschlag erhalten werden.

Versuche der Bildung eines Derivats der Basenfraktion

Hydrogenoxalat: braunrote Substanz, nicht kristallisierbar  
Nitrat: keine Festsubstanz zu gewinnen  
Pikrolonat: schwarze teerartige Masse  
Methojodid: rotbraune Masse, nicht kristallisierbar  
Reduktion: Eine Lösung der Basenfraktion in Methanol wurde mit Natriumborhydrid behandelt. Nach saurer Hydrolyse und anschließendem Ausschütteln aus ammoniakalischem Medium wurde eine farblose ölige Substanz isoliert, die basisch reagierte, und deren Hydrochlorid (in Äther) und Perchlorat (in Äthanol) farblose ölige Niederschläge ergaben, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.

4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-butan-2-on (24)

Die Substanz wurde nach <sup>44)</sup> dargestellt.

IR-Spektrum des Hydrochlorids:  $1710\text{ cm}^{-1}$  (C=O-Valenz) .

Das einstündige Erhitzen der Base **24** unter Dehydrierungsbedingungen ohne den Zusatz von Quecksilber(II)-AeDTA-Komplex bewirkte keine Zersetzung der Substanz (dc FM III).

---

44) A. Land und C. Ziegler, J. Am. Chem. Soc. 69, 125 (1947)

## Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 24

Nach Dehydrierung mit 4 Oxidationsäquivalenten konnte der intensive Geruch von Methylvinylketon wahrgenommen werden. Der Stickstoffstrom, der während der Reaktion durch den Rückflußkühler entwich, wurde eine Zeit lang in eine schwefelsaure Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin geleitet und bewirkte dort einen orangefarbenen Niederschlag. Die Menge war allerdings für weitere Untersuchungen zu gering.

Nach üblicher Aufarbeitung des Ansatzes betrug die aus ammoniakalischer Lösung isolierte Substanz 1,5 g.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 4 Oxid.-Äquiv. Ber.: 394,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 224,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

In Wasser aufgenommen, und mit Salzsäure auf pH 3 - 4 gebracht, zeigte die mit Äther ausgeschüttelte Substanz im Vergleich zur Basenfraction aus ammoniakalischem Milieu keine wesentliche Trennung der drei Hauptbestandteile (dc FM III). Es wurden deshalb 800 mg des Gesamtauszuges auf eine Säule von Kieselgel gegeben (Korngröße 0,063-0,2 mm, Schichthöhe im FM III = 16 cm, Durchmesser = 3 cm). Nach 200 ml Durchlauf fielen 50 mg Verunreinigungen an. Die anschließenden Fraktionen von je 7 ml ergaben in 4 - 7 100 mg einheitliche Substanz mit dem RF-Wert 0,82 = Isochinolin (30)

Perchlorat: weiße Kristalle vom Schmp.  $176^{\circ}$  (Äthanol)

Molekulargewicht: 129 (massenspektrometrisch)

Ausbeute: 15% d.Th.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+\text{ClO}_4^-$  (229,6) Ber.: N: 6,09

Gef.: N: 6,09

Das Salz ist im Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit Isochinolinium-perchlorat (Schmp. 175 - 176°) identisch.

Die Fraktionen 10 - 13 lieferten eine dc-einheitliche Substanz mit dem RF-Wert 0,74. Die nachfolgenden Eluate enthielten daneben aber auch zunehmend Verunreinigungen, sodaß nur die bis dahin isolierten 200 mg zur Identifizierung Verwendung fanden.

Es wurde in Aceton ein Oxalat dargestellt und von der Base ein Massenspektrum aufgenommen.

Molekulargewicht: 189 (massenspektrometrisch)

Zur Identifizierung der vorhergehend beschriebenen Substanz wurde als Vergleich das Produkt, das aus authentischem 3,4-Dihydroisochinolin-hydrochlorid und Aceton bei kurzem Erwärmen dargestellt wurde, vermessen.

RF-Werte und Massenfragmentierung waren in beiden Fällen identisch. 3,4-Dihydroisochinolin (29) als 1-Acetonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin.

Ausbeute: 55% d.Th.

### 3,4,6,7-Tetrahydro-2H-benzo [ a ] chinolizin-2-on (31)

Durch Auskochen von 1,5 g des Gesamtauszuges mit Petroläther (Sdp. 50/70°C) blieben 200 mg ungelöst, die neben Verunreinigungen aus dem dritten hauptsächlich vorliegenden Dehydrierungsprodukt bestanden (RF = 0,22, FM III).

Ausbeute berechnet als 31: ca. 10% d.Th.

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin

2,0 g der aus dem Hydrochlorid freigemachten Base wurden mit 4 Oxidationsäquivalenten dehydriert.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv. Ber.: 300,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 58,8 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Das isolierte Reaktionsgemisch bestand nach dc-Untersuchung neben der Ausgangssubstanz noch aus ca. 20% 3,4-Dihydroisochinolin, entsprechend der abgeschiedenen Quecksilbermenge (FM VII). Isochinolin konnte nicht gefunden werden.

Darstellung von 2,3,4,6,7,11b-Hexahydro-1H-benzo [a] chinolizin-2-on

(27)

Die Substanz wurde nach <sup>26)</sup> dargestellt.

IR-Spektrum:  $1700\text{ cm}^{-1}$  (C=O-Valenz)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,15 s(4) aromat. H; 3,80 - 2,20 m (11)

Quecksilber(II)-AeDTA-Dehydrierung von 27

2,0 g der Base **27** wurden mit 4 Oxidationsäquivalenten dehydriert.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv. Ber.: 199,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 172,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Nach üblicher Aufarbeitung konnten aus ammoniakalischer Lösung mit Chloroform 1,8 g Substanz isoliert werden. Diese wurde über eine Säule von Aluminiumoxid (neutral, Akt.-Stufe I) mit Äther eluiert und gereinigt (Schichthöhe 4 cm, Durchmesser 3 cm). Es wurden 1,4 g zurückerhalten. Nach Umkristallisieren in Aceton/Petroläther (Sdp. 40°C) hellgelbe Kristalle:

3,4,6,7-Tetrahydro-2H-benzo [a] chinolizin-2-on (31)

Ausbeute: 70% d.Th.

Schmp.: 94°

Molekulargewicht: 199 (massenspektrometrisch)

IR-Spektrum: 1600 cm<sup>-1</sup> (Enaminoketon-C=O)

DC: Nach RF-Wert in verschiedenen Systemen und Eigenfarbe der Substanz identisch mit dem bei der Dehydrierung von 24 beschriebenen Produkt 31 mit RF = 0,22 (FM III).

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$ . 258 nm, log  $\epsilon$  = 4,19;  $\lambda_{\max}$ . 363 nm, log  $\epsilon$  = 4,15

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):

7,80 - 7,60 m (1) aromat. H; 7,60 - 7,07 m (3) aromat. H; 5,73 s (1)

H-1; 3,83 - 3,25 m (4); 3,18 - 2,83 m (2); 2,75 - 2,37 m (2)

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO (199,2)

Ber.: C: 78,37 H: 6,56 N: 7,03

Gef.: C: 78,48 H: 6,60 N: 6,93

2-Äthoxy-3,4,6,7-tetrahydro-benzo [a] chinolizinium-perchlorat (33)

**31** wurde in Äthanol gelöst und mit 70prozentiger Perchlorsäure bis pH 1 versetzt.

Farblose Kristalle vom Schmp.  $198 - 203^{\circ}$  (Äthanol)

IR-Spektrum:  $1621\text{ cm}^{-1}$ ;  $1558\text{ cm}^{-1}$ ;  $1537\text{ cm}^{-1}$

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max.}}$  293 nm,  $\log \epsilon = 4,24$

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):

8,25 - 8,00 m (1) arom. H; 7,85 - 7,30 m (3) arom. H; 6,38 s (1)

H-1; 4,65 - 3,75 m (6); 3,30 - 2,70 m (4); 1,60 - 1,30 t (3)

$-\text{OCH}_2-\text{CH}_3$

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+ \text{ClO}_4^-$  (327,7) Ber.: C: 54,97 H: 5,54 N: 4,27

Gef.: C: 55,12 H: 5,42 N: 4,08

Darstellung von 2-Acetonyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (34)

Die Darstellung erfolgte analog einer Vorschrift von Roth und Möhrle<sup>45)</sup>.

Farbloses Öl vom Sdp.<sub>0,3</sub>  $115^{\circ}$

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp.  $213 - 215^{\circ}$

Lit.<sup>46)</sup>:  $213 - 215^{\circ}$

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,00 m (4) arom. H; 3,52 s (2); 3,16 s (2);

3,00 - 2,43 m (4) H-3/H-4; 2,05 s (3)  $\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$

---

45) H.J. Roth und H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 58 (1964)

46) N. Cromwell und D. Cram, J. Am. Chem. Soc. 65, 301 (1943)

Quecksilber(II)-AcDTA-Dehydrierung von **34**

Es wurden 1,88 g der Base **34** in 40 ml 50prozentigem Äthanol mit 4 Oxidationsäquivalenten bei Raumtemperatur 27 Stunden dehydriert.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv.      Ber.: 199,0 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Gef.: 211,2 ml 0,1 N  $\text{NH}_4\text{SCN}$

Nach Abfiltrieren wurde aus ammoniakalischer Lösung mit Methylencchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Destillieren des Lösungsmittels blieben 1,2 g Substanz zurück.

Im DC war als einziges Reaktionsprodukt Tetrahydroisochinolin neben Spuren von 3,4-Dihydroisochinolin zu erkennen (FM VII).

Ausbeute: 86,5% d.Th.

Die ausgeschüttelte Substanz wurde in 2prozentiger Salzsäure aufgenommen und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Destillieren des Lösungsmittels wurden 50 mg eines stechend riechenden Öles erhalten.

### Darstellung der "Robinson-Substanz" 43

Entsprechend der Vorschrift von Robinson<sup>5)</sup> wurden 7,2 g (30 mMol) Cotarnin (**37**) und 11,85 g (60 mMol) 6-Nitropiperonal (**38**) in 250 ml Äthanol 40 Minuten am Rückfluß erhitzt. Es schieden sich 3,5 g gelbgrüne Kristalle ab:

8-[Hydroxy-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-4-methoxy-6-methyl-10-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-(epoxymethano)-1,3-dioxolo[4,5-g]isochinolin (**43**)

Ausbeute: 19% d.Th. Lit.<sup>5)</sup>; 17,5% d.Th.

Schmp.: 172° (Chloroform/Äthanol), Lit.<sup>5)</sup>; 172°

IR-Spektrum in KBr gemessen gegen einen KBr-Vergleichspreßling: 3420 cm<sup>-1</sup> breit (OH); 1610 cm<sup>-1</sup> (Aromat); 1515 cm<sup>-1</sup>, 1325 cm<sup>-1</sup> (aromat. NO<sub>2</sub>); 1250 cm<sup>-1</sup> stark

Massenspektrum: kein Molpeak, höchstes Fragment M<sup>+</sup> = 378

Felddesorptions-Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 609

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz- <sup>1</sup>H-PFT):

fünf arom. H: 7,58 s(1); 7,53 s(1); 7,40 s(1); 6,55 s(1); 6,40 s(1); 6,78 breit(1) OH (wegen zu geringer Löslichkeit bei D<sub>2</sub>O-Zugabe konnte unter den Aufnahmebedingungen kein Austausch durchgeführt werden); 6,22 - 6,11 q(2) O-CH<sub>2</sub>-O; 6,06 - 5,89 m(5) 2x O-CH<sub>2</sub>-O/H-5; 5,63 d(1) H<sup>\*</sup><sub>α</sub>-C-OH, J<sub>H<sub>α</sub>,8</sub> = 2 Hz; 5,31 d(1) H-10, J<sub>10,7</sub> = 5,5 Hz; 4,10 s(3) O-CH<sub>3</sub>; 4,03 teilweise verdeckt: (1) H-7; 2,70 s(3) N-CH<sub>3</sub>; 2,33 m(1) H-8

\* Mit H<sub>α</sub> ist das exocyclische Methinproton des Substituenten in 8-Stellung bezeichnet

$C_{28}H_{23}N_3O_{13}$  (609,5) Ber.: C: 55,17 H: 3,80 N: 6,89  
Gef.: C: 55,45 H: 3,72 N: 6,55

### Darstellung des Perchlorats von 43

Bei Vermischen von **43** mit 70prozentiger Perchlorsäure trat zunächst Lösung der Substanz ein. Nach kurzer Zeit bildete sich ein Niederschlag. Nach Waschen mit Methanol und Wasser und Trocknen im Vakuum gelbgrüne Kristalle:

7,8-Bis-[hydroxy-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolinium-perchlorat (**47**)

Schmp.: 254°

IR-Spektrum: 3450  $cm^{-1}$  breit (OH); 1657  $cm^{-1}$  ( $C=N^+$ ); 1520  $cm^{-1}$ , 1320  $cm^{-1}$  (aromat.  $NO_2$ ); 1252  $cm^{-1}$  stark

UV-Spektrum:  $\lambda_{max}$  255 nm,  $\log \epsilon = 4,45$

$\lambda_{max}$  348 nm,  $\log \epsilon = 4,15$

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): 9,23 s (1) H-5; fünf aromat. H: 7,50 s (1); 7,47 s (1); 7,23 s (1); 7,00 s (1); 6,78 s (1); 6,40 - 6,15 m (8)  
3x  $O-CH_2-O/2 OH$  (austauschbar); 5,81 m (1)  $H-C-OH$ ; 5,41 m (1)  $H-C-OH$ ; 4,20 s (3)  $O-CH_3$ ; 3,92 s (3)  $\equiv N^+-CH_3$ ; 3,75 m (1) H-7 oder H-8; 3,11 m (1) H-7 oder H-8

$C_{28}H_{24}N_3O_{13}ClO_4^+$  (709,9) Ber.: C: 47,37 H: 3,41 N: 5,92  
Cl: 4,99

Gef.: C: 46,91 H: 3,70 N: 5,79  
Cl: 5,25

Eine Suspension des Perchlorats **47** in Wasser wurde mit 15prozentiger Natronlauge alkalisiert und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Es blieb eine Substanz zurück, die, aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert, in Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch war mit **43**.

### Darstellung des Perchlorats **49**

Zu einer Suspension von **43** (1,3 g) in 14 ml Acetanhydrid wurden unter Rühren 0,4 ml 70prozentige Perchlorsäure tropfenweise zugegeben. Dabei trat Lösung der Substanz ein. Nach 2stündigem Stehen wurde vorsichtig mit Wasser hydrolysiert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen. Aus Chloroform/Äther umgefällt, gelbe Kristalle:

7,8-Bis- [acetoxy-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolinium-perchlorat

(**49**)

Schmp.: 208 - 212°, ab 180° Sintern und Abgabe von Kristallwasser<sup>47)</sup>

Massenspektrum:  $M^+ = 694$  (Molekulargewicht des Kations)<sup>48)</sup>

IR-Spektrum : 1750  $\text{cm}^{-1}$  (Estercarbonyl); 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C-N}^+$ )

UV-Spektrum (Chloroform):  $\lambda_{\text{max}}$  255 nm,  $\log \epsilon = 4,50$

$\lambda_{\text{max}}$  351 nm,  $\log \epsilon = 4,37$

---

47) J. Knabe und H.D. Höltje, Arch. Pharm. (Weinheim) **303**, 404 (1970)

48) M. Hesse und H.O. Bernhard: "Alkaloide" in "Fortschritte der Massenspektrometrie", H. Budzikiewicz (Ed.) Vol. 3 Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1975, S. 60

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): 9,40 s (1) H-5; fünf arom. H: 7,68 s (1); 7,62 s (1); 7,33 s (1); 7,14 s (1); 6,88 s (1); 6,73 d (1)  $\underline{\text{H}}\text{-C-OAc}$ ,  $J = 3,5$  Hz; 6,55 - 6,29 m (7)  $3x \text{ O-CH}_2\text{-O}/\underline{\text{H}}\text{-C-OAc}$ ; 4,22 s (4)  $\text{O-CH}_2$  und H-7 oder H-8; 4,00 s (3)  $=\text{N}^+\text{-CH}_3$ ; 3,64 Dublettstruktur (1) H-7 oder H-8,  $J = 3$  Hz; 2,07 s (3) und 1,83 s (3)  $2x \text{ O-C-CH}_3$

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{15}]^+ \text{ClO}_4^- \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (830,0) Ber.: C: 46,30 H: 3,88

Gef.: C: 46,42 H: 4,04

Nach 7tägigem Trocknen im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei  $130^\circ$ :

$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{15}]^+ \text{ClO}_4^-$  (794,0) Ber.: C: 48,40 H: 3,55 N: 5,29

Gef.: C: 48,29 H: 3,60 N: 5,26

### Darstellung des Lactams 51

Entsprechend der Darstellung von 52

Gelbe Kristalle vom Schmp.  $208 - 210^\circ$  (Chloroform/Äthylacetat)

7,8-Bis-[acetoxy-(6-nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin-5-on

(51)

Rohausbeute: 75% d.Th.

IR-Spektrum:  $1745 \text{ cm}^{-1}$  (Estercarbonyl);  $1648 \text{ cm}^{-1}$  (Lactam-C=O)

Massenspektrum:  $\text{M}^{+149} = 710$

---

49) J. Seibl: "Massenspektrometrie" Akademische Verlagsgesellschaft  
Frankfurt/Main 1970, S. 33

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,00 - 6,74 m (5) 2 arom.H/H-9/2x  $\underline{\text{H-C-OAc}}$ ;  
6,46 - 6,26 m (4) 2x  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ; 6,26 - 6,10 m (2)  $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ; 4,08 s (3)  
 $\text{O-CH}_3$ ; 3,75 d (1) H-7 oder H-8,  $J=3,5$  Hz; 3,17 m (4)  $\text{N-CH}_3$  und H-7  
oder H-8; 2,00 und 1,72 s (3) 2x  $\text{O-C-CH}_3$

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{16}$  (709,6) Ber.: C: 54,16 H: 3,83 N: 5,92

Gef.: C: 53,98 H: 3,87 N: 5,89

#### Reaktion von Cotarnin und 6-Nitropiperonal in Benzol

2,07 g (10,6 mMol) 6-Nitropiperonal (**38**) und 2,50 g (10,6 mMol)  
Cotarnin (**37**) wurden in absolutem Benzol (80 ml) 40 Minuten am  
Rückfluß erhitzt. Es entstand kein Produkt, das mit der Substanz  
**43** identisch war. (DC, FM V)

#### Umsetzung von Cotarnin mit o-Nitrobenzaldehyd

4,0 g (1,7 mMol) Cotarnin (**37**) und 5,1 g (3,4 mMol) o-Nitrobenz-  
aldehyd wurden in 50 ml Äthanol 40 Minuten am Rückfluß erhitzt.  
Der Ansatz wurde heiß über eine Fritte filtriert und die gesammelten  
Kristalle mit Äthanol und Äther gewaschen:  
8-( $\alpha$ -Hydroxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-10-(2-nitrophenyl)-  
5,6,7,8-tetrahydro-5,7-(epoxymethano)-1,3-dioxolo [4,5-g] iso-  
chinolin (**44**)

Ausbeute: 1,35 g (40% d.Th.) Lit.<sup>31)</sup>: 36% d.Th.

Schmp.: 157,5° (Chloroform/Äthanol) Lit.<sup>31)</sup>: 153°

IR-Spektrum: 3400 cm<sup>-1</sup> breit (OH); 1600 cm<sup>-1</sup> (Aromat); 1515 cm<sup>-1</sup>, 1340 cm<sup>-1</sup> (aromat. NO<sub>2</sub>)

Massenspektrum: kein Molpeak, höchstes Fragment M<sup>+</sup> = 334

Felddesorptions-Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 521

UV-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): Das Maximum bei 241 nm liegt nahe bei dem beginnenden Absorptionsbereich des Lösungsmittels:

Nach Zugabe von einem Tropfen 70prozentiger Perchlorsäure:

$\lambda_{\max}$ . 255 nm, log  $\epsilon$  = 4,40;  $\lambda_{\max}$ . 345 nm, log  $\epsilon$  = 4,15

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz-<sup>1</sup>H-PFT):

8,19 - 6,90 m (8) aromat. H; 6,72 breit (1) OH (wegen zu geringer Löslichkeit bei D<sub>2</sub>O-Zugabe konnte unter den Aufnahmebedingungen kein Austausch durchgeführt werden); 6,43 (1) H-9; 5,98 - 5,90 (3), wobei 5,98 d O-CH<sub>2</sub>-O und 5,93 d H-5, J<sub>5,7</sub> = 1 Hz und 5,90 d O-CH<sub>2</sub>-O; 5,61 d (1) H $\alpha$ -C-OH, J<sub>H $\alpha$ 8</sub> = 2 Hz; 5,51 d (1) H-10, J<sub>10,7</sub> = 5,5 Hz; 4,14 s (3) O-CH<sub>3</sub>; 3,98 Dublettstruktur (1) H-7, J<sub>7,10</sub> = 5,5 Hz; 2,70 s (3) N-CH<sub>3</sub>; 2,24 m (1) H-8

Abbildung und Diskussion des 100 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums in CDCl<sub>3</sub> mit Doppel- und Tripelresonanzversuchen s. Seite 58 ff.

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (521,5) Ber.: C: 59,88 H: 4,44 N: 8,06

Gef.: C: 59,77 H: 4,59 N: 7,95

---

\* s. Fußnote auf Seite 104

# Darstellung des Perchlorats von 44

44 wurde in Eisessig gelöst und tropfenweise mit 70prozentiger Perchlorsäure versetzt. Dabei fielen gelbgrüne Kristalle aus, die mit Eisessig und anschließend mit Äther gewaschen wurden.

7,8-Bis-( $\alpha$ -hydroxy- 2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolinium-perchlorat (48)

Schmp.: 216 -218°, nachdem bei 163° eingeschlossene Essigsäure austritt.

IR-Spektrum (KBr-Vergleich): 3450 - 3200  $\text{cm}^{-1}$  breit (OH); 1700  $\text{cm}^{-1}$  (COO); 1650  $\text{cm}^{-1}$  (C=N<sup>+</sup>); 1515  $\text{cm}^{-1}$ , 1335  $\text{cm}^{-1}$  (aromat. NO<sub>2</sub>)

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$ . 253 nm, log  $\epsilon$  = 4,45;  $\lambda_{\text{max}}$ . 345 nm, log  $\epsilon$  = 4,16

NMR-Spektrum(DMSO-d<sub>6</sub>):

9,30 s (1) H-5; 8,00 - 7,37 m (8) aromat. H; 6,70 s (1) H-9; 6,30 s (2) O-CH<sub>2</sub>-O; 5,77 d (1) H-C-OH, J = 2,5 Hz; 5,34 d (1) H-C-OH, J = 3 Hz; Im Bereich 6,30 - 4,50 2 OH (austauschbar); 4,26 s (3) O-CH<sub>3</sub>; 4,16 m (1) H-7 oder H-8; 3,93 s (3) =N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>; 3,44 d (1) H-7 oder H-8, J = 2,5 Hz; 1,97 s (3) CH<sub>3</sub>-COO-

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_9]^+ \text{ClO}_4^- \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$  (681,9)

Ber.: C: 49,31 H: 4,13 N: 6,16

Gef.: C: 49,30 H: 4,42 N: 5,81

# Darstellung des Perchlorats 50

Nach Zugabe von 0,5 ml 70prozentiger Perchlorsäure zu einer Suspension von **44** (1,75 g) in 15 ml Acetanhydrid trat unter Erwärmung Lösung ein. Nach 16 Stunden wurden die ausgeschiedenen Kristalle mit Äther gewaschen. Aus DMSO/Wasser umkristallisiert 1,9 g gelbe Kristalle:

7,8-Bis-( $\alpha$ -acetoxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-7,8-dihydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolinium-perchlorat (**50**)

Ausbeute: 80% d.Th.

Schmp.: 240 - 242°

Massenspektrum:  $M^+ = 606$  (Molekulargewicht des Kations)<sup>48)</sup>

IR-Spektrum: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (Estercarbonyl); 1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}^+$ )

UV-Spektrum (Chloroform):  $\lambda_{\text{max}}$ . 258 nm,  $\log \epsilon = 4,41$

$\lambda_{\text{max}}$ . 349 nm,  $\log \epsilon = 4,25$

NMR-Spektrum (DMSO- $\text{d}_6$ ): 9,36 s (1) H-5; 8,15 - 7,40 m (8) aromat. H; 6,66 m (2) H-9/H-C-OAc; 6,29 m (3) O-CH<sub>2</sub>-O/H-C-OAc; 4,42 d (1) H-7 oder H-8,  $J = 3$  Hz; 4,19 s (3) O-CH<sub>3</sub>; 3,93 s (3)  $\text{N}^+-\text{CH}_3$ ; 3,80 d (1) H-7 oder H-8,  $J = 4,5$  Hz; 2,00 und 1,77 s (3) 2x O-C-CH<sub>3</sub>

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{11}]^+ \text{ClO}_4^-$  (705,9) Ber.: C: 51,04 H: 3,99 N: 5,95

Gef.: C: 51,21 H: 4,03 N: 5,90

### Alkalische Hydrolyse von 50

450 mg des Perchlorats **50** wurden in äthanolischer Lösung mit Kaliumhydroxid-Plättchen versetzt, etwas Wasser bis zu deren Auflösung zugegeben, und 15 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag (300 mg) war nach Umkristallisieren in Chloroform/Äthanol in Schmelzpunkt, IR und DC identisch mit **44**.

### Darstellung des Lactams 52

4,0 g der aus **50** mit Ammoniak freigesetzten Base wurden in einer Lösung aus 150 ml Aceton, 15 ml Eisessig und 15 ml Wasser mit 4 g fein gepulvertem Kaliumpermanganat versetzt<sup>36)</sup>. Nach 20stündigem Stehen bei Raumtemperatur unter Lichtabschluß wurde der Ansatz von ausgefallenem Mangandioxid abfiltriert, der Niederschlag mit wenig Aceton gewaschen, und die Waschflüssigkeit mit dem Ansatz vereinigt. Nach Zufügen von weiteren 2 g Kaliumpermanganat und Behandlung des Ansatzes wie oben wurden nochmals 4 g Oxidationsmittel hinzugesetzt und nach 20 Stunden die filtrierte, klare Lösung weitgehend eingengt. Die in Methylenchlorid aufgenommene Substanzmenge betrug nach mehrmaligem Waschen der organischen Phase mit Wasser 3,0 g. Reinigung über Kieselgel mit Chloroform/Äthanol/Äther (70/10/20) und Umkristallisieren aus Benzol ergab schwach gefärbte Kristalle: 7,8-Bis-( $\alpha$ -acetoxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin-5-on (**52**)

Rohausbeute: 75% d.Th.

Schmp.: 212°

IR-Spektrum: 1735  $\text{cm}^{-1}$  (Estercarbonyl); 1643  $\text{cm}^{-1}$  (Lactam-C=O)

Massenspektrum:  $\text{M}^+ + 1^{49}) = 622$

$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{12}$  (621,5) Ber.: C: 57,97 H: 4,38 N: 6,76

Gef.: C: 57,96 H: 4,44 N: 6,65

#### Umsetzung von 44 mit Acetanhydrid und Pyridin

2,0 g von 44 wurden mit 10 ml wasserfreiem Pyridin und 80 ml Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt, bis Lösung eingetreten war. Überschüssiges Acetanhydrid und Pyridin wurden im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit festem Natriumhydrogencarbonat und Wasser versetzt. Es schied sich eine ölige Masse ab, die, in Chloroform aufgenommen und mit Magnesiumsulfat getrocknet, 2,5 g betrug. Bei Zugabe von etwas Methanol kristallisierte die Masse aus. Es konnten 900 mg Substanz abfiltriert werden. Nach Umkristallisieren in Benzol gelbe Kristalle vom Schmp. 191 - 192°.

Der Nachweis auf Natriumionen blieb negativ. Eine Untersuchung auf Alkalilöslichkeit konnte aufgrund der hydrophoben Struktur der Substanz nicht durchgeführt werden.

IR-Spektrum: 1738  $\text{cm}^{-1}$  (Estercarbonyl); 1700  $\text{cm}^{-1}$ ; 1616  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat

Massenspektrum: Das Fragment mit der höchsten Massenzahl wird als  $\text{M}^+ = 606$  registriert

UV-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): Maximum bei 243 nm nahe dem Absorptionsbereich des Lösungsmittels; nach Zugabe von 1 Tropfen Perchlorsäure keine

Änderung des Maximums.

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): Im Bereich von 8,33 - 7,10 m (9), davon 1 austauschbar; 6,85 d (1),  $J = 4$  Hz; 6,50 d (1),  $J = 8,5$  Hz; 5,90 q (2)  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ; 5,70 s (1) H-9; 4,30 t (1) möglicherweise H-5, mit einem in Nachbarstellung  $\text{CH}_2$ -strukturierten Substituenten koppelnd; 4,06 s (3)  $\text{O}-\text{CH}_3$ ; 3,75 Dublettstruktur (1),  $J = 4$  Hz; 3,37 Dublettstruktur (1),  $J = 8,5$  Hz; 2,95 d (2),  $J = 4$  Hz; 2,67 s (3)  $\text{N}-\text{CH}_3$ ; 2,00 und 1,80 s (3)  $2 \times \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3$

Elementaranalyse: Gef.: C: 55,92 H: 4,39 N: 5,99

C: 56,54 H: 4,77 N: 5,96

Umsetzung von **44** mit Acetanhydrid nach<sup>37)</sup>

Zu einer Lösung von 1,0 g (1,9 mMol) von **44** in 60 ml absolutem Methylenchlorid wurden 530 mg (3,6 mMol) 4-Pyrrolidinopyridin<sup>37)</sup> als Katalysator und 390 mg (3,8 mMol) Acetanhydrid zugegeben. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum soweit abdestilliert, bis eine ölige Masse entstand. Bei Aufnahme in einer geringen Menge Chloroform/Äthanol (90/60) fiel nach kurzer Zeit der Katalysator aus. Das Filtrat wurde auf eine Säule von 33 g Aluminiumoxid (basisch, Akt.-Stufe 1) gebracht und mit dem genannten Lösungsmittelgemisch eluiert. Die zuerst erscheinende gelb gefärbte Fraktion wurde bis auf wenige ml eingengt und mit Äthanol im Überschuß versetzt. Dabei fielen 300 mg des Umsetzungsproduktes als schwach gefärbte Kristalle aus:

8-( $\alpha$ -Acetoxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-10-(2-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-(epoxymethano)-1,3-dioxolo [4,5-g] iso-chinolin (53)

Ausbeute: 28% d.Th.

Schmp.: 146° (Benzol)

IR-Spektrum: 1735 cm<sup>-1</sup> (Estercarbonyl)

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,06 - 6,60 m (8) arom. H; 6,50 d (1)

$\underline{\text{H}}_{\alpha}\text{-C-OAc}$ ,  $J_{\text{H}\alpha,8} = 8 \text{ Hz}$ ; 5,80 m (3)  $\text{O-CH}_2\text{-O/H-5}$ ; 5,62 d (1) H-10,

$J_{10,7} = 5,5 \text{ Hz}$ ; 4,84 s (1) H-9; 4,20 Dublettstruktur (1) H-7,

$J_{7,10} = 5,5 \text{ Hz}$ ; 4,00 s (3)  $\text{O-CH}_3$ ; teilweise verdeckt durch DMSO-

Signal bei 2,50:  $\text{N-CH}_3/\text{H-8}$ ; 2,02 s (3)  $\text{O-C-CH}_3$

$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_{10}$  (563,5) Ber.: C: 59,68 H: 4,47 N: 7,46

Gef.: C: 59,65 H: 4,47 N: 7,36

#### Umsetzung von 44 mit Phenylisocyanat

1,6 g (3,1 mMol) von 44 wurden unter Erwärmen in 60 ml Chloroform gelöst und die abgekühlte Lösung mit 800 mg (6,7 mMol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 2stündigem Erwärmen bei 50° und Stehenlassen über Nacht wurden nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels auf Zugabe von Methanol zu dem erhaltenen öligen Produkt 1,3 g einer festen Substanz gewonnen. Umkristallisation aus Chloroform/Äthanol ergab 850 mg weiße Kristalle:

4-Methoxy-6-methyl-10-(2-nitrophenyl)-8-(2-nitro- $\alpha$ -phenyl-carbamoyloxy-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5,7-(epoxymethano)-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin (54)

---

\* s. Fußnote auf Seite 104

Ausbeute: 41% d.Th.

Schmp.: 128° (Zers.)

IR-Spektrum: 1720 cm<sup>-1</sup> (Urethan-carbonyl)

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 8,00 - 6,83 m (14) 13 arom. H/N-H (austauschbar); 6,70 d (1) H<sub>α</sub><sup>\*</sup>, J<sub>H<sub>α</sub>,8</sub> = 7 Hz; 5,90 s (angespalten) (1) H-5; 5,80 - 5,57 m (3) O-CH<sub>2</sub>-O/H-10; 5,27 s (1) H-9; 4,32 - 4,20 Dublettstruktur (1) H-7, J<sub>7,10</sub> = 5,5 Hz; 4,04 s (3) O-CH<sub>3</sub>; 3,67 - 3,25 q Äthanol-CH<sub>2</sub>; 2,70 s (3) N-CH<sub>3</sub>; 2,53 Dublettstruktur (1) H-8, J<sub>8,H<sub>α</sub></sub> = 7 Hz; 1,33 - 1,03 t Äthanol-CH<sub>3</sub>

C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> · 2/3 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (671,3)

Ber.: C: 61,43 H: 4,80 N: 8,34

Gef.: C: 61,35 H: 4,73 N: 8,19

Durch Trocknen war keine Entfernung des Lösungsmittels möglich.

#### Versuch der Dehydratisierung von 44

500 mg (0,96 mMol) von 44 und 100 mg (1,8 mMol) gepulvertes Kaliumhydroxid wurden miteinander verrieben und im Rundkolben mit aufgesetzter Absaugvorrichtung an eine Vakuumpumpe angeschlossen<sup>39)</sup>.

Nach zwei Stunden im Ölbad bei 100 - 135° unter einem Druck von 5x10<sup>-2</sup> Torr war keine Umsetzung festzustellen (dc, FM VI). Die Erhöhung der Temperatur auf 145° bei gleichem Druck bewirkte Verkohlung der Substanz.

---

\* s. Fußnote auf Seite 104

# Übersicht der Oxidationsversuche an 44

| Oxidationsmittel                     | Lösungsmittel            | Ergebnis | Versuchsbedingungen nach |
|--------------------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| 1-Chlorbenzotriazol                  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | —        | 50)                      |
| $\text{KMnO}_4$ /Dibenzo-18-Krone-6  | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | —        | 51)                      |
| $\text{DMSO}/(\text{AcO})_2\text{O}$ | —                        | Zers.    | 52)                      |
| $\text{CrO}_3$ /Pyridin              | Suspension in Pyridin    | Zers.    | 53)                      |
| $\text{CrO}_3$ /Pyridin              | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | —        | 54)                      |
| $\text{RuO}_2/\text{NaJO}_4$         | $\text{CHCl}_3$          | —        | 55)                      |
| $\text{MnO}_2$                       | $\text{CHCl}_3$          | —        | 56)                      |

Bis auf die Zersetzungsreaktionen konnte in allen Fällen die Ausgangssubstanz unverändert wiedergewonnen werden. Der Nachweis erfolgte dünnschichtchromatographisch, durch Schmelzpunkt- und IR-Vergleich.

- 
- 50) C.W. Rees und R.C. Storr, Chem. Comm. 1968, 1305  
 51) D.C. Sam und H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc. 94, 4024 (1972)  
 52) J.D. Albright und L. Goldman, J. Am. Chem. Soc. 89, 2416 (1967)  
 53) J.R. Holum, J. Org. Chem. 26, 4814 (1961)  
 54) J.C. Collins, W.W. Hess und F.J. Frank, Tetrahedron Letters 1968, 3363  
 55) V.M. Parikh und J.K.N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 3452 (1965)  
 56) R.J. Gritter und T.J. Wallace, J. Org. Chem. 24, 1051 (1959)

### Umsetzung von 44 mit Methyljodid

500 mg von 44 und 9 g Methyljodid wurden im Bombenrohr eine Stunde bei 100° und danach zwei Stunden bei 120° erhitzt. Bei Behandeln des Reaktionsgemisches mit wenig Äthanol entstand ein Niederschlag von 150 mg des Methojodids 55, entsprechend einer Ausbeute von 49% d.Th.. Dessen wäßrige Lösung wurde mit einer konzentrierten Natriumperchloratlösung versetzt. Dabei entstanden bräunliche Kristalle: 4-Methoxy-6-methyl-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolinium-perchlorat  
Schmp.: 178° (Methanol)

IR-Spektrum: 1622 cm<sup>-1</sup> mit Schulter bei 1630 cm<sup>-1</sup> (C=N<sup>+</sup>)

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$ . 264 nm, log  $\epsilon$  = 4,57;  $\lambda_{\max}$ . 320 nm, log  $\epsilon$  = 3,78

$C_{12}H_{12}NO_3]^+ ClO_4^-$  (317,6) Ber.: C: 45,38 H: 3,80 N: 4,41

Gef.: C: 44,91 H: 4,02 N: 4,41

### Hydrierung von 44 in saurer Lösung mit Natriumborhydrid

Einer Lösung von 2,0 g 44 in 50 ml Eisessig wurden 200 mg Natriumborhydrid in Anteilen zugefügt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung und Kühlen der Lösung fiel nach Zusatz von 50 ml Wasser beim Alkalisieren mit konzentriertem Ammoniak ein weißer Niederschlag aus. Das nachfolgende Absaugen und Waschen mit Wasser gelang umso besser, je mehr Überschuß an Ammoniak verwendet wurde. Die Substanz ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich. In Methanol tritt mit Salzsäure unter Salzbildung Lösung ein.

7,8-Bis-( $\alpha$ -hydroxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin (57)

IR-Spektrum:  $1612\text{ cm}^{-1}$  (Aromat);  $1515\text{ cm}^{-1}$ ,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (aromat.  $\text{NO}_2$ )

UV-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): Maximum bei 240 nm nahe dem Absorptionsbereich des Lösungsmittels, kein Maximum bei 255 nm

Hydrochlorid: weiße Kristalle vom Schmp.  $206^\circ$  (Methanol/Äther)

### Acetylierung von 57

1,6 g des Hydrierungsproduktes 57 wurden in 20 ml Acetanhydrid suspendiert und mit 15 Tropfen 70prozentiger Perchlorsäure versetzt, wobei sich der Ansatz erwärmte und Lösung eintrat. Nach Zufügen von 20 ml Äther und vorsichtiger Zugabe von Wasser fielen weiße Kristalle aus, die abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen wurden. Aus der Suspension des Niederschlages in 50 ml Wasser schied sich beim Alkalisieren mit konzentriertem Ammoniak eine harzige, gelbe Masse ab, die sich leicht in Chloroform aufnehmen ließ. Nach Waschen und Abdestillieren des organischen Lösungsmittels konnten 1,8 g gelbe Kristalle erhalten werden. Die Substanz wurde über eine Kieselgelsäule mit dem Gemisch aus Chloroform/Äthanol/Äther (90/15/45) gereinigt und aus Äthylacetat/Cyclohexan umkristallisiert: 7,8-Bis-( $\alpha$ -acetoxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin (58).

Rohausbeute: 97% d.Th.

Schmp.:  $163 - 165^\circ$  (Zers.)

Massenspektrum:  $M^+ - 1 = 606$

IR-Spektrum:  $1735\text{ cm}^{-1}$  (Estercarbonyl)

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,00 - 7,04 m (8) arom. H; 6.66 - 6,40

dd (2)  $2 \times \underline{\text{H}}-\text{C}-\text{JAc}$ ; 5,83 s (2)  $\text{O}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}$ ; 5,77 s (1) H-9; 4,00 s (3)

$\text{O}-\underline{\text{CH}}_3$ ; 3,73 s (2) H-5; 3,54 - 3,26 m (2) H-7/H-8; 2,47 s (3)  $\text{N}-\underline{\text{CH}}_3$ ;

1,97 und 1,79 s (3)  $2 \times \text{O}-\text{C}-\underline{\text{CH}}_3$

$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{11}$  (607,6) Ber.: C: 59,31 H: 4,81 N: 6,91

Gef.: C: 59,38 H: 4,88 N: 6,96

#### Hydrierung von 53 in saurer Lösung mit Natriumborhydrid

200 mg von 53 wurden, wie unter 44 beschrieben, mit 50 mg Natriumborhydrid umgesetzt. Zum Alkalisieren des essigsauren Ansatzes fand 2,5prozentige Ammoniaklösung Verwendung. Dabei fiel das Hydrierungsprodukt in schwach gefärbten Kristallen aus.

8-( $\alpha$ -Acetoxy-2-nitrobenzyl)-7-( $\alpha$ -hydroxy-2-nitrobenzyl)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo [4,5-g] isochinolin (56)

Schmp.:  $183^\circ$  (Benzol)

IR-Spektrum:  $1725\text{ cm}^{-1}$  (Estercarbonyl)

Massenspektrum:  $M^+ - 1 = 564$

100 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Doppelresonanzspektrum in CDCl<sub>3</sub>:

Eingestrahlte Resonanzfrequenz

des Signals bei:

Effekt bei:

6,27 d, H-C-OAc, J ≈ 6 Hz

3,36 (H-7/H-8)

5,49 d, H-C-OH, J ≈ 3 Hz

3,36 (H-7/H-8)

3,36 (H-7/H-8)

6,27 s; 5,49 s

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 220 MHz): s. auch Abbildung 5 auf Seite 69

7,92 -7,10 m (8) arom. H; 6,27 d (1) H-C-OAc, J ≈ 6 Hz; 6,18 s (1)

H-9; 5,86 s (2) O-CH<sub>2</sub>-O; 5,49 s (angespalten, 1) H-C-OH; 4,02

Dublett, überlagert von 4,00 s (4) H-5a/O-CH<sub>3</sub>; 3,57 d (1) H-5b,

J<sub>gem.</sub> ≈ 14 Hz; 3,36 Singulettstruktur (2) H-7/H-8; 3,02 - 2,51 breit

OH (im 60-MHz-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> Signal des OH bei 2,97 austauschbar);

2,71 s (3) N-CH<sub>3</sub>; 1,94 s (3) O-C-CH<sub>3</sub>

Nach Zugabe von CF<sub>3</sub>COOD:

8,02 -7,07 m (8) arom. H; 6,44 s (1) H-9; 6,37 d (1) H-C-OAc,

J ≈ 6 Hz; 5,97 Dublettstruktur (3) O-CH<sub>2</sub>-O/H-C-OH; 4,93 d (1) H-5a;

4,24 s H-7; 4,18 d H-5b; 4,05 s O-CH<sub>3</sub>; 3,91 d (1) H-8, J ≈ 6 Hz;

3,51 s (3) N-CH<sub>3</sub>; 1,97 s (3) O-C-CH<sub>3</sub>

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (565,5)

Ber.: C: 59,47 H: 4,81 N: 7,43

Gef.: C: 59,51 H: 4,93 N: 7,16

### Partielle Hydrolyse von 58

1,0 g von **58** wurde in 50 ml Äthanol 80 Stunden vor Licht geschützt unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten fiel eine Substanz aus, die mit Äthanol und Äther gewaschen wurde, und deren Menge nach Trocknen 150 mg betrug.

Die Ausbeute konnte gesteigert werden, indem man zu der Lösung in Äthanol 500 mg Ammoniumchlorid, 20ml konzentrierten Ammoniak und 10 ml Chloroform zufügte. Nach 24 Stunden Rückfluß im Luftbad fielen bei Einsatz von 1,0 g **58** 250 mg der gleichen Substanz aus.  
Ausbeute: 27% d.Th.

Nach Schmelzpunkt, DC und IR-Daten identisch mit der Verbindung **56**.

### Umsetzung von Cotarnin mit p-Nitrobenzaldehyd

3,0 g (12,6 mMol) Cotarnin (**37**) und 3,82 g (25,3 mMol) p-Nitrobenzaldehyd wurden in 50 ml Äthanol 40 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Während der Reaktion trat kein Niederschlag auf, auch nicht aus der anschließend eingeeengten Reaktionslösung.

Die Basenfraktion bestand aus drei Substanzen (dc, FM VI)

Darstellung von 2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-ol (59)

3,4 -Dihydroisochinolin<sup>57)</sup> wurde in Äthanol mit Methyljodid quaternisiert und das entstehende gelbe Salz in wäßriger Lösung mit 64prozentiger Natronlauge in das Carbinolamin **59** überführt und nach<sup>58)</sup> umkristallisiert. Es entstanden weiße Kristalle. Schmp.: 108° (Aceton) Lit.<sup>58)</sup>: 101 - 103°

Umsetzung von **59** mit o-Nitrobenzaldehyd

1,63 g (10 mMol) der Substanz **59** und 3,0 g (20 mMol) o-Nitrobenzaldehyd wurden in 30 ml Äthanol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Es konnten danach nur die Ausgangssubstanzen neben Polymerisaten festgestellt werden (dc, FM V).

---

57) E.F. Pratt, R.G. Rice und R.W. Luckenbaugh, J. Am. Chem. Soc. 79, 1212 (1957)

58) N.J. Leonard und G.W. Leubner, J. Am. Chem. Soc. 71, 3408 (1949)

Literaturverzeichnis

- 1) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966) u. frühere Mitteilungen
- 2) H. Möhrle und P. Gundlach, Tetrahedron 27, 3695 (1971)
- 3) H. Möhrle und R. Engelsing, Chem. Ber. 106, 1172 (1973)
- 4) H. Möhrle und S. Mayer, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 209 (1973)
- 5) G.M. Robinson und R. Robinson, J. Chem. Soc. 105, 1456 (1914) und 125, 840 (1924)
- 6) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 715 (1966)
- 7) J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 416, 652 (1959)
- 8) H. Möhrle und H.-H. Scheltdorf, Tetrahedron 25, 2281 (1969)
- 9) J. Gerloff, Dissertation Berlin 1975, S. 20
- 10) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 308 (1967)
- 11) G.H. Alt und A.J. Speziale, J. Org. Chem. 30, 1407 (1965)
- 12) H.E. Kramer, Justus Liebigs Ann. Chem. 696, 15 (1966)
- 13) N.J. Leonard und J.A. Adamcik, J. Am. Chem. Soc. 81, 595 (1959)
- 14) J. Knabe und G. Grund, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 820 (1963)
- 15) G. Opitz, H. Mildenberger und H. Suhr, Justus Liebigs Ann. Chem. 649, 47 (1961)
- 16) P. Benneville und J. Macartney, J. Am. Chem. Soc. 72, 3073 (1950)
- 17) N.H. Crowwell, F.A. Miller, A.R. Johnson, R.L. Frank und D.J. Wallace, J. Am. Chem. Soc. 71, 3337 (1949)
- 18) H. Möhrle und B. Gusowski, Chem. Ber. 106, 2485 (1973)
- 19) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 379 (1965)
- 20) N.J. Leonard und F.P. Hauck Jr., J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)
- 21) R. Grewe und A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948)
- 22) N.J. Leonard, L.A. Miller und P.D. Thomas, J. Am. Chem. Soc. 78, 3463 (1956)
- 23) H. Hellmann und G. Opitz: "α-Aminomethylierung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960, S. 102

- 24) J.H. Chapman, P.G. Holton, A.C. Ritchie, T. Walker,  
G.B. Webb und K.D.E. Whiting, J. Chem. Soc. 1962, 2471
- 25) H.T. Openshaw und N. Whittaker, J. Chem. Soc. 1963, 1449
- 26) D. Beke und C. Szantay, Chem. Ber. 95, 2135 (1962)
- 27) C.A. Grob und H.J. Wilkens, Helv. Chim. Acta 50, 725 (1967)
- 28) H. Möhrle und D. Schittenhelm, Chem. Ber. 104, 2475 (1971)
- 29) H. Hellmann und G. Opitz: "α-Aminomethylierung",  
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960, S. 134
- 30) G.S. Ahluwalia, K.N. Kaul und J.N. Ray, J. Indian Chem. Soc.  
10, 197 (1933)
- 31) B.B. Dey und P.L. Kantam, J. Indian Chem. Soc. 12, 604 (1935)
- 32) R.C. Elderfield: "Heterocyclic Compounds" Vol. 4  
Wiley and Sons Inc. New York 1960, S. 467
- 33) M. Oberlin, Arch. Pharm. (Weinheim) 265, 274 (1927)
- 34) J. Knabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 292, 652 (1959)
- 35) A. Stoll und E. Seebeck, Helv. Chim. Acta 35, 1270 (1952)
- 36) O.E. Edwards, F.H. Clarke und B. Douglas, Canad. J. Chem.  
32, 235 (1954)
- 37) G. Höfle und W. Steglich, Synthesis 1972, 619
- 38) L.M. Jackman und S. Sternhell: "Applications of Nuclear  
Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry",  
2nd Edition, Pergamon Press, New York 1969, S. 331
- 39) E. Profft und H.W. Linde, Chem. Ber. 93, 2561 (1960)
- 40) T. Eckert, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 527 (1963)
- 41) D. Beke: "Heterocyclic Pseudo Bases" in "Advances in  
Heterocyclic Chemistry" Vol. 1, A.R. Katritzky (Ed.),  
Academic Press, New York 1963, S. 167
- 42) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302,  
291 (1969)
- 43) S.M. Mc Elvain und T.P. Carney, J. Am. Chem. Soc. 68, 2592 (1946)
- 44) A. Land und C. Ziegler, J. Am. Chem. Soc. 69, 125 (1947)

- 45) H.J. Roth und H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 58 (1964)
- 46) N. Cromwell und D. Cram, J. Am. Chem. Soc. 65, 301 (1943)
- 47) J. Knabe und H.D. Höltje, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 404 (1970)
- 48) M. Hesse und H.O. Bernhard: "Alkaloide" in "Fortschritte der Massenspektrometrie", H. Budzikiewicz (Ed.) Vol. 3, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1975, S. 60
- 49) J. Seibl: "Massenspektrometrie" Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main 1970, S. 33
- 50) C.W. Rees und R.C. Storr, Chem. Comm. 1968, 1305
- 51) D.C. Sam und H.E. Simmons, J. Am. Chem. Soc. 94, 4024 (1972)
- 52) J.D. Albright und L. Goldman, J. Am. Chem. Soc. 89, 2416 (1967)
- 53) J.R. Holum, J. Org. Chem. 26, 4814 (1961)
- 54) J.C. Collins, W.W. Hess und F.J. Frank, Tetrahedron Letters 1968, 3363
- 55) V.M. Parikh und J.K.N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 3452 (1965)
- 56) R.J. Gritter und T.J. Wallace, J. Org. Chem. 24, 1051 (1959)
- 57) E.F. Pratt, R.G. Rice und R.W. Luckenbaugh, J. Am. Chem. Soc. 79, 1212 (1957)
- 58) N.J. Leonard und G.W. Leubner, J. Am. Chem. Soc. 71, 3408 (1949)

### Lebenslauf

Am 30. August 1943 wurde ich als Sohn des Sparkassenangestellten Gustav Jäkel und seiner Ehefrau Ilse, geb. Liborius, in Hannoversch-Münden geboren.

Nach Absolvierung der Grundschule bestand ich im Februar 1963 das Abitur am Staatlichen Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Köln. Bis zum Sommer 1964 studierte ich zwei Semester Physik an der Universität Köln. Nach einjähriger Tätigkeit bei der Firma Felten & Guillaume in Köln trat ich im Herbst 1965 als Apothekerpraktikant in die Stern-Apotheke in Köln ein und legte dort die pharmazeutische Vorprüfung im Herbst 1967 ab. Anschließend war ich ein Jahr in der Engel-Apotheke in Köln beschäftigt.

Zum Wintersemester 1968/69 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin, das ich im Oktober 1971 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß.

Am 1. November 1971 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H. Möhrle mit der vorliegenden Arbeit.

Von November 1971 bis September 1976 war ich als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pharmazie der FU beschäftigt.

of the Government, and the people of the United States, and the people of the world, and the people of the future.

It is the duty of the Government to protect the people from the dangers of the future, and to provide for the needs of the present. It is the duty of the people to support the Government, and to obey the laws of the land.

The Government is the servant of the people, and the people are the masters of the Government. The Government is the guardian of the people's rights, and the people are the guardians of the Government's power.

The Government is the source of the people's strength, and the people are the source of the Government's power. The Government is the foundation of the people's life, and the people are the foundation of the Government's existence.

The Government is the pillar of the people's faith, and the people are the pillar of the Government's confidence. The Government is the center of the people's life, and the people are the center of the Government's world.

The Government is the light of the people's path, and the people are the light of the Government's future. The Government is the hope of the people's life, and the people are the hope of the Government's destiny.

The Government is the soul of the people's nation, and the people are the soul of the Government's country. The Government is the heart of the people's world, and the people are the heart of the Government's universe.

The Government is the mind of the people's society, and the people are the mind of the Government's culture. The Government is the spirit of the people's life, and the people are the spirit of the Government's nation.

The Government is the blood of the people's nation, and the people are the blood of the Government's country. The Government is the life of the people's world, and the people are the life of the Government's universe.

The Government is the love of the people's nation, and the people are the love of the Government's country. The Government is the peace of the people's world, and the people are the peace of the Government's universe.



